

THESIS

München

1968

ÜBER DIE BEHANDLUNG DES
LARYNXMALIGNOMS

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

SILKE / DABELSTEIN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS INSTITUT UND POLIKLINIK
FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE UND RÖNTGENOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN (RIEDER-INSTITUT)

Direktor: Prof. Dr. H. v. Braunbehrens

ÜBER DIE BEHANDLUNG DES LARYNXMALIGNOMS
Ergebnisse der Behandlung von 115 Patienten
mit 17 MeV Bremsstrahlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
S i l k e D a b e l s t e i n
aus Hamburg

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F.E. Stieve

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. von Braunbehrens

Dekan: Prof. Dr. F. Marguth

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Dezember 1968

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	5
II. DISKUSSION DER LITERATUR	6
1) Zur Ätiologie	6
2) Geschlechtsverteilung und Rassenunterschiede	7
3) Zur Altersverteilung	8
4) Zur Histopathologie	10
5) A. Zur Anatomie des Larynx	10
B. Lymphabflußwege und regionäre Lymphknoten des Larynx	13
C. Zur Metastasierung der Larynxtumoren	15
6) Zur Symptomatologie	16
7) Zur Diagnostik	17
8) Lokalisation, Klassifikation und Stadien- einteilung	17
9) Über die Behandlung des Larynxmalignoms	25
A. Historisches	25
B. Über die heutigen Behandlungsmethoden	26
10) Zur strahlenbiologischen Wirkung	29
11) Über das Zeit-Dosis-Problem bei der Therapie maligner Geschwülste	32
12) Zur Megavolttherapie	36
III. DIE BEHANDLUNG VON LARYNXMALIGNOMEN AN INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE UND RÖNTGENOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	38

1) Technische Daten	38
2) Dosisberechnung	39
3) Lokalisation	42
4) Fraktionierung	44
5) Krankengut	44
A. Geschlechtsverteilung	47
B. Altersverteilung	47
C. Histologie	48
D. Lokalisation, Klassifikation, Stadien- einteilung	49
E. Symptomatologie	54
F. Behandlungsmethoden	55
IV. ERGEBNISSE	57
V. DISKUSSION	67
VI. ZUSAMMENFASSUNG	81
VII. LITERATURVERZEICHNIS	85

I. EINLEITUNG

Zum Thema

Die Häufigkeit der Malignom-Erkrankungen der Atemwege nimmt seit etwa 3 Jahrzehnten ständig zu (53). Untersuchungen von WYNDER und Mitarbeitern (73) ergaben in den Jahren von 1937 bis 1947 einen Anstieg der Erkrankung um 75 % in 10 amerikanischen Städten. Der prozentuale Anteil in der Todesursachenstatistik stieg, speziell für das Larynxkarzinom, von 1930 bis 1948 bei der männlichen amerikanischen Bevölkerung um 29 % (73) und BLÜMLEIN (5) gibt sogar eine Zunahme der Larynxmalignomerkrankungen von 900 % an. In der Bundesrepublik, in der seit 1955 die bösartigen Geschwülste als Todesursache an 2. Stelle der Statistik stehen (Angaben des Bayerischen Statistischen Bundesamtes), starben 1955 z.B. 630 Menschen an den Folgen einer bösartigen Kehlkopferkrankung (zit. nach 8, Angaben des Stat.Bundesamtes Wiesbaden). Untersuchungsergebnisse in den U.S.A. haben ähnliche statistische Werte ergeben (1). Im Jahre 1959 waren in Finnland 2,6 % der männlichen Krebspatienten an einem Larynxmalignom erkrankt; dieses entspricht einer Frequenz von 6,1 auf 100 000 Einwohner (SAXÉN u. HAKAMA 1964, zit. nach 68).

Die Häufigkeitszunahme ist nicht wie die des Lungenkarzinoms in allen Fällen statistisch gesichert. Die Angaben der betreffenden Untersuchungsreihen liegen jedoch so hoch, daß dieser zahlenmäßige Anstieg nicht allein als Folge einer verfeinerten Diagnostik angesehen wird (44).

An Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München (Rieder-Institut) wurde im Jahre 1960 eine neue Bestrahlungsart für die radiologische Behandlung der Kehlkopfkarzinome unter Verwendung von ultraharter Bremsstrahlung entwickelt. Unter Berücksichtigung neuerer Forschungsergebnisse galt es, die Möglichkeiten der funktionserhaltenden radiologischen Therapie auf dem Gebiet

der Kehlkopfkrebserkrankungen zu erweitern. Als Einzugsgebiet des Instituts für Physikalische Therapie und Röntgenologie gelten die Stadt München sowie Gebiete von Ober- und Niederbayern.

Nach einem Behandlungszeitraum von 6 Jahren, von Anfang 1960 bis Mitte 1967, läßt sich über den Erfolg der Therapie durch Berechnung von 3-Jahresheilungsquoten eine gewisse Aussage machen. Der Wert dieser Aussage ist durch die Nachuntersuchungsperiode von nur 3 Jahren nur unwesentlich eingeschränkt (8), da weitaus der größte Prozentsatz der Tumorrezidivfälle in die ersten 3 Jahre nach der Tumorbehandlung fällt (17, 27); Rezidive im 4. und 5. Nachbehandlungsjahr sind sehr selten. In diesem Falle steht der Vorteil, eine neueingeführte Behandlungsart baldmöglichst kritisch beleuchten zu können, im Vordergrund. Es ist Aufgabe dieser Arbeit, die Heilungsergebnisse, die bei Larynxkarzinomerkrankungen durch eine neue Bestrahlungsart erzielt werden können, herauszuarbeiten.

II. DISKUSSION DER LITERATUR

1) Zur Ätiologie

WYNDER und Mitarbeiter untersuchten 8 Punkte, die als ursächliche Faktoren bei der Entstehung des Larynxkarzinoms in Frage kommen. Sie konnten statistisch belegen, daß Rauchen, übermäßiger Alkoholgenuß (Whisky) im Zusammenhang mit Rauchen, wie beim Bronchialkarzinom das Risiko der Larynxkrebserkrankung wesentlich erhöhen (proportional der Menge an täglich gerauchtem Tabak). Ebenfalls konnten sie nachweisen, daß schlechte Mund- und Zahnhygiene bei Patienten mit einem Kehlkopfkrebs sehr viel häufiger als normalerweise vorkommen. Einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Larynxkarzinom und familiärer Belastung, mechanischer Überanstrengung der Stimmbänder, Tuberkulose und Syphilis konnte WYNDER (73) nicht bestätigen. Während er zwischen Holz- und Metallstaub sowie chemischen Stoff-

fen und dem Larynxkarzinom keinen ursächlichen Zusammenhang feststellte, erhöhte sich nach LEICHER (44) bei ständigem Kontakt mit Staub und chemischen Dämpfen die Larynxkarzinomgefahr. Inwieweit sideropenische Dysphagie, insbesondere bei Frauen, und hormonelle Faktoren von ursächlicher Bedeutung sind, ist noch nicht geklärt (73, RAUCH zit. nach 44).

WYNDER berichtet über 21 Patienten mit einem Larynxkarzinom, bei denen sich zusätzlich ein 2. Karzinom entwickelte; bei 18 dieser Patienten handelte es sich wiederum um ein Malignom im Bereich des Respirationstraktes. OESER (53) erwähnte ebenfalls derartige "Doppelkrebse", die in 3,4 % seiner Fälle auftreten und oft als Spätrezidive verkannt werden. Nach ZUPPINGER (75) ist das Auftreten eines derartigen Zweittumors bei Kranken mit einem Plattenepithelkarzinom im Bereich der Atem- oder Speisewege doppelt so häufig wie bei einem gleichen Kollektiv gesunder Menschen überhaupt das Auftreten eines Malignoms in diesem Bereich. Eine Ursache hierfür sieht er in einer "prae-kanzerösen" Disposition der Schleimhaut. PRICOLO (zit. n. 44) diskutiert für die Ätiologie einen Mangel an Vitamin A. Im ganzen gesehen bleibt die Ätiologie des Larynxkarzinoms, genauso wie für die malignen Geschwülste anderer Organe, jedoch noch weitgehend ungeklärt.

2) Geschlechtsverteilung und Rassenunterschiede

Die Angaben über die Erkrankungshäufigkeit an Larynxmalignomen bei Frauen variieren in der Literatur von 3 - 10 % (s. Tabelle 1).

Tabelle 1

Verhältnis von männlichen zu weiblichen

Larynxkarzinom-Patienten

Autoren	Behandlungs- zeitraum	Anzahl der männl.Pat. in %	Anzahl der weibl.Pat. in %
ARNDT (1963)	1950 - 1958	96	4
BOHNDORF (1966)	1943 - 1964	95,5	5,5
HARRIS (1954)	1931 - 1951	90	10
WACHTLER (1959)	1948 - 1953	97	3
WANG (1963)	1935 - 1957	94	6

Der Grund für die sehr viel geringere Anzahl der weiblichen an einem Larynxkarzinom erkrankten Patienten ist nicht geklärt (8).

Während das Larynxkarzinom unter der weißen Bevölkerung etwa gleichmäßig häufig auftritt und regionäre Unterschiede kaum festzustellen sind, ist die farbige Rasse aus noch ungeklärten Gründen in sehr viel geringerem Maße für diese Erkrankung anfällig (1, 73).

3) Zur Altersverteilung

Die Anzahl der Larynxkarzinom-Erkrankungen nimmt mit dem Alter zu. Das absolute Häufigkeitsmaximum für Patienten mit Larynxkarzinom liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Prozentuale Altersverteilung

Autor	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
CODY 1949	0,2	0,8	5,0	26,0	39,0	26,0	2,5	0,7
HARRIS 1954	-	0,8	2,3	19,5	28,0	31,0	16,4	2,3
TASKINEN 1966	-	-	6,0 unter 20 J.	17,0	33,0	30,0	14,0 über 70 J.	-
WANG 1963	-	0,4	1,8	13,4	27,2	32,6	21,7	2,9

In Relation zur Gesamtbevölkerung steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit der Larynxkreberkrankung kontinuierlich mit der Zahl der Lebensjahre an, wie es allgemein für die Kreberkrankung gilt. Das 50. - 70. Jahresintervall kann also nicht als "Prädispositionsalter" angesehen werden (54). Entsprechend unterscheidet CESER Altersverteilung und Altersfrequenz. Mit dem Alter scheint außerdem die Anzahl der in späten Stadien (Stadium III und IV) zur Behandlung kommenden Patienten zuzunehmen (s. Tabelle 3, zit. nach 66).

Tabelle 3

Altersverteilung in Abhängigkeit von den Stadien
(TASKINEN et alii)

Stadien	- 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 -
I	2	6	16	10	6
II	3	11	21	16	7
III	2	9	14	15	6
IV	4	4	10	14	7

ARNDT (3) konnte eine derartige Zunahme der Spätstadien in den fortgeschrittenen Altersgruppen nicht nachweisen.

4) Zur Histopathologie

Bei den malignen Geschwülsten des Larynx handelt es sich in 82 - 98 % der Fälle um Plattenepithelkarzinome verschiedener Differenzierungsgrade (4, 53, 66). Während die höchstdifferenzierten Tumoren am häufigsten vom Plattenepithel der Stimmbänder ausgehen, finden sich die undifferenzierten Karzinome meistens im Vestibulum laryngis (1). Andere Karzinomarten werden selten beobachtet; HARRIS et alii (27) berichten von 2 Adenokarzinomen unter 220 Patienten. KLEINSASSER (36) hält die histologische Diagnose "Plattenepithelkarzinom" für ungenau und schlägt eine Bezeichnung des Karzinoms nach seiner Ursprungszelle, wie z.B. Stachelzellkrebs, vor. Sarkome finden sich in etwa 1 % der Larynxmalignom-Fälle (3,53).

Der Aussagewert des histo-pathologischen Differenzierungsgrades über die Malignität eines Tumors ist noch ungeklärt (1, 27, 44). Unter einer Strahlentherapie scheinen sich die wenig differenzierten schneller als die hochdifferenzierten Karzinome zurückzubilden (17,49, 69); nach McGAVRAN et alii (48) setzen die undifferenzierten Karzinome schneller Metastasen. Demnach scheint die bessere Strahlensensibilität eines Tumors mit einer erhöhten Frequenz von Metastasen einherzugehen und damit die Prognose zu verschlechtern. Diese Faktoren bieten daher keinen Anhalt für eine Aussage über Kurabilität und Prognose.

5) A. Zur Anatomie des Larynx

Der Larynx teilt sich topographisch-anatomisch in 3 Regionen (s. Abb. 1).

FIGURE 1. The posterior view of the skull of *Proterops*.

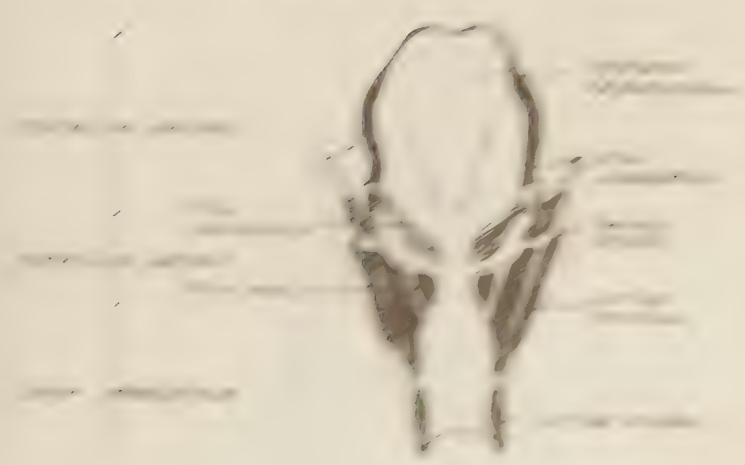


FIGURE 2. The anterior view of the skull of *Proterops*.
The drawing shows the frontal region at the top, with the large compound eyes on either side. The central part of the skull is the broad, flat area of the frons. Below the frons is the large, complex structure of the clypeus. The lower part of the skull shows the anterior part of the mandible and the surrounding sclerites. Various anatomical features are labeled with lines pointing to them, though the text is faint. Labels include: 'Frontal sclerite' (top center), 'Compound eye' (upper left), 'Compound eye sclerite' (upper right), 'Frons' (middle center), 'Clypeus' (lower center), 'Anterior mandible' (bottom center), 'Mandibular teeth' (bottom left), 'Mandibular sclerite' (bottom right), 'Anterior eye' (middle left), 'Anterior eye sclerite' (middle right), 'Anterior eye muscle' (lower left), and 'Anterior eye muscle sclerite' (lower right).

1. The *Proterops* *luteipes* group is the most common and most important of the Hymenoptera of the subfamily Proteropinae. It is a group of wasps which are very common in the tropics and subtropics. The adults are very active and are often seen flying about the flowers of the plants which they visit. The larvae are also very active and are often seen crawling about on the ground.

2. The *Proterops* *luteipes* group is a very important group of wasps. It is a group of wasps which are very common in the tropics and subtropics. The adults are very active and are often seen flying about the flowers of the plants which they visit. The larvae are also very active and are often seen crawling about on the ground.

c) Das Cavum infraglotticum bildet mit den Cartilago cricoidea die Verbindung zur Trachea (25), s. Abb. 2.

Abb. 2

ANATOMISCHER BAU DES LARYNX. (von lateral)^x

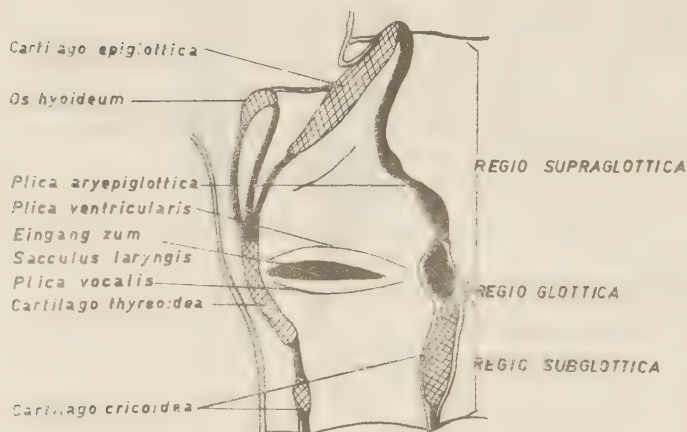


Abb. 2 zeigt die klinische Unterteilung des Larynx in 3 Regionen. Im Gegensatz zu dem Ventriculus laryngis der topographisch-anatomischen Einteilung umfaßt die Regio glottica nur die Plicae vocales und die vordere Commissur. Plicae ventriculares und Sacculus laryngis gehören zur Regio supraglottica (s.auch S. 23).

x) nach L.A.ACKERMAN et alii (1)

Die Grenzen des Endolarynx sind folgende (64):

- a) Lateral-superior: Freie Ränder der Epiglottis und Plicae aryepiglotticae, dorsal mit den Tubercula corniculata abschließend.
- b) Inferior: Ebene durch den unteren Rand des Cartilago cricoidea.
- c) Anterior: Laryngeale Epiglottisfläche, vordere Commissur, Laminae des Cartilago thyreoidea, Membrana cricothyreoidea und Arcus cartilaginis cricoideae.
- d) Posterior: Plicae aryepiglotticae, Arytenoidregion, Membrana cricoarytenoidea und Schleimhaut, die die Lamina des Cartilago cricoidea überzieht.

Lymphabflußwege und regionale Lymphknoten der Larynx

Der Larynx wird durch die Plicae vocales in 2 Regionen mit unterschiedlichen Lymphabflußgebieten geteilt.

Von den Plicae vocales selbst gibt es kaum Lymphgefäßverbindungen zu regionären Lymphknoten, jedoch vermehrt submucöse Lymphspalten, so daß sich Tumoren vorwiegend in Richtung dieser Lymphspalten, die parallel der Faserrichtung der Stimmbänder laufen, ausbreiten (53).

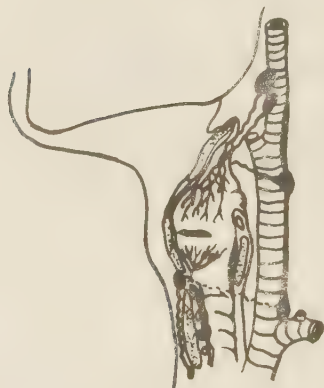
Vom supraglottischen Raum treten die Lymphgefäße durch die Membrana thyreoidea, laufen mit der Arteria laryngica superior lateralwärts und münden in die oberen (55) oder mittleren (14) Nodi lymphatici cervicales profundi in Höhe der Carotisteilung. Einige Äste ziehen zu einem Lymphknoten, der dem hinteren Bauch des Musculus thyroideus anliegt (MOST, zit. nach 14).

Die Lymphgefäße aus dem subglottischen Raum durchbrechen teils die Membrana cricothyreoidea, gelangen zu den Nodi lymphatici prealaryngici und münden in die Nodi lymphatici

cervicales profundi inferiores. Diese Lymphgefäße stehen wiederum in Verbindung mit den prae- und paratracheal gelegenen Lymphknoten. Ein anderer Teil der Lymphgefäße aus diesem Gebiet zieht durch die Membrana cricotrachealis, entlang des Nervus recurrens vagi zu den Nodi lymphatici paratracheales und supraclaviculares. Der Lymphabfluß des gesamten Larynx passiert die Nodi lymphatici cervicales profundi inferiores (14, 25, 53, 55), s. Abb. 3.

Abb. 3

LYMPHABFLUSSWEGE UND REGIONÄRE
LYMPHKNOTEN.^x



x) aus L.V.ACKERMAN et alii (1)

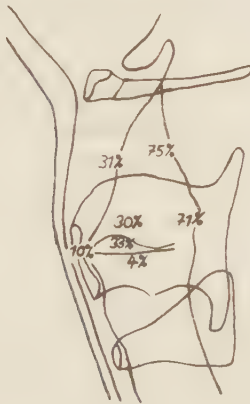
C. Zur Metastasierung der Larynxtumoren

Der regionäre Lymphknotenbefall ist für die Prognose eines Larynxmalignoms von großer Bedeutung (64). Den Lymphknoten sollte also nicht nur bei der palpatorischen, sondern auch bei der röntgenologischen Untersuchung entsprechende Beachtung geschenkt werden. Nach WOOD (71) ist die mittlere Gruppe der Nodi lymphatici cervicales profundi am häufigsten von Metastasen befallen.

Die Metastasierungsfrequenz von Tumoren verschiedener anatomischer Ursprungsregion ist sehr unterschiedlich. BACLESSE gibt eine differenzierte Einteilung der prozentualen Metastasehäufigkeit verschiedener Larynxtumoren an (s. Abb. 4, zit. n. 53).

Abb. 4

PROZENTUALE LYMPHKNOTENMETASTASIERUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANATOMISCHEN URSPRUNGSREGION DER MALIGNOME.^x



^x) nach BACLESSE F. (zit. nach 53)

Nach einer Untersuchung von PIETRANTONI et alii weisen von 148 Patienten 37,5 % der supraglottischen Tumoren, 10,4 % der glottischen und 9,3 % der subglottischen Geschwülste einen regionären Lymphknotenbefall auf. Diese Angaben stimmen etwa mit denen anderer Autoren überein (4, 8, 67), abgesehen allerdings von der prozentualen Metastasierungsfrequenz der glottischen Karzinome, die meistens sehr viel niedriger angegeben wird: 0,8 % nach LEICHER, 0 % MCGAVRAN (44, 48).

Nach LEICHER besteht auf Grund von Angaben WACHSMANNs und VON LENZ für die mittleren Larynxgebiete eine Verbindung zu den regionären Lymphknoten beider Seiten. Bei Tumoren, die einseitig, jedoch nahe der Mittellinie des Larynx liegen, ist somit eine kontralaterale Lymphknotenmetastasierung möglich. Andere Autoren konnten dieses klinisch nicht bestätigen (53).

Lymphknotenmetastasen im para- und praetrachealen Lymphabflußgebiet entgehen häufig der Palpation und bleiben daher klinisch latent. Eine diesbezügliche Untersuchung von MCGAVRAN (48) zeigte, daß sich unter 68 Patienten nach einer prophylaktischen neck-dissection bei 11 % der Fälle im Operationspräparat histologisch latente Metastasen nachweisen ließen. Nach Untersuchung von OGURA beläuft sich die Frequenz latenter Metastasen sogar auf 51,3 % (zit. n. 44).

Neben der lymphogenen Metastasierung setzt das Larynxmalignom auch in 1 - 4 % hämatogen Metastasen; hier stehen die Lungenmetastasen im Vordergrund (45).

6) Zur Symptomatologie

Die Symptome eines Larynxmalignoms sind in den frühen Stadien meistens unauffällig. Am häufigsten tritt Heiserkeit auf. Dieses ist besonders der Fall bei glottisch gelegenen Karzinomen. Bei einer "intermittierenden" Heiserkeit, die von Intervallen mit völlig normaler Phonation unterbrochen wird, läßt sich

mit großer Wahrscheinlichkeit auf ein supraglottisches Karzinom schließen. Dyspnoe, vor allem bei subglottischer Ausbreitung, Schmerzen, insbesondere bei Knorpelbefall, sind Spätsymptome (1).

7) Zur Diagnostik

Die Diagnose des Larynxkarzinoms, erschwert durch seine unspezifischen und oft erst sehr spät auftretenden klinischen Symptome, stützt sich vor allem auf:

- A. Direkte und indirekte Laryngoskopie
- B. Probeexcision und histologische Untersuchung
- C. Palpation
- D. Röntgenuntersuchung (16)
Außerdem stehen noch die
- E. Kinematographie
- F. Tomographie (11, 41)
- G. Kontrastdarstellung (30) und das
- H. Pneumokollum (4)
als Sonderformen der Röntgendiagnostik zur Verfügung.

8) Lokalisation, Klassifikation und Stadieneinteilung

Der Vergleich von Heilungserfolgen innerhalb verschiedener Patientengruppen und die Aufstellung von Indikationsschemata für die Behandlung von malignen Larynxtumoren setzt eine einheitliche Einteilung der Tumoren voraus. Trotz wiederholter Versuche internationaler Committees und zahlreicher Arbeitsgruppen, genaue Richtlinien für die Tumorklassifikation aufzustellen, hat sich noch kein System allgemein durchsetzen können. Daher ist es auch problematisch, verschiedene Untersuchungsreihen und deren unterschiedliche Heilungsquoten miteinander zu vergleichen.

QUICK (57) wies 1937 auf die Bedeutung der anatomisch genauen

Unterteilung der Larynx- und Hypopharynx-Tumoren hin. In den früheren Veröffentlichungen wurde eine Einteilung der malignen Larynxtumoren nach Ursprungsregionen nur sehr unvollständig verwirklicht. Man unterschied Larynxkarzinome nach "extrinsic und intrinsic growth", definierte die Begriffe jedoch nicht einheitlich (2, 27, 63). Oft steht "intrinsic" für operabel und "extrinsic" für inoperabel (1).

Als Larynxtumoren werden heute in den meisten Fällen nur die Tumoren des Endolarynx (Grenzen siehe Punkt 5 S.13) bezeichnet, teilweise unter Einbeziehung der lingualen Epiglottisfläche (45). Der Larynx wird nach topographischen Gesichtspunkten in 3 Regionen mit jeweils einheitlichem Lymphabflußgebiet unterteilt: Supraglottische, glottische und subglottische Region. Diese sind heute der Einteilung nach Tumorlokalisation zugrunde gelegt (anatomische Beschreibung s.S.10). Unter den Tumoren der 3 Regionen kommen die der glottischen am häufigsten vor:

Häufigkeitsverteilung nach

	<u>supraglottisch</u>	<u>glottisch</u>	<u>subglottisch</u>
OESER (1954)	25 %	65 %	10 %
SMITH (1961)	42 %	56 %	2 %

Aus Spanien werden andere Verhältniszahlen berichtet. Hier scheinen die Tumoren supraglottischen Ursprungs am häufigsten zu sein (10). Aussagen über die Frequenz subglottischer Tumoren sind sehr unterschiedlich; nach MACCOMB handelt es sich meistens bei diesen Tumoren um glottische Malignome mit subglottischer Ausbreitung (47):

Die Verwendung des T.N.M.-Systems hat sich bei der Klassifikation der Larynxmalignome weitgehend durchgesetzt:

T. = Ausbreitungsgrad des Primärtumors

N. = Regionärer Lymphknotenbefall

M. = Fernmetastasen

Die Untergruppierungen lauten T_{1-4} , N_{0-2} bzw. N_{0-3} bzw. N_{a-c} . Ihre Definitionen weisen Unterschiede auf (28, 53, 66).

Gebräuchlich ist ebenfalls die Einteilung in 4 Tumorstadien, in denen die TNM-Gruppen nach Prognose und Behandlungsindikation geordnet sind. Doch treten gerade hierbei immer wieder Differenzen auf. Während einige Autoren das Maß der Lymphknotenbeteiligung als prognostisch entscheidenden Faktor ansehen und danach alle Tumoren mit noch beweglichen Lymphknotenmetastasen als Stadium III, mit fixierten als Stadium IV bezeichnen (42, 43, 53), sehen andere die lokale Ausbreitung des Primärtumors als ausschlaggebend an. Sie unterteilen folgendermaßen: Tumoren der Untergruppe T_1 = Stadium I, der Untergruppe T_2 = Stadium II, der Untergruppe T_3 = Stadium III und fassen die Untergruppe T_4 sowie alle Tumoren mit Lymphknotenmetastasen in Stadium IV zusammen (51, 52, 70). Diese Unterschiede veranlaßten FASKINEN und HOLSTI zu einer tabellarischen Zusammenstellung verschiedener Stadieneinteilungen, die hier erweitert wiedergegeben ist. s. Tabelle 4.

Tabelle 4

Vergleich verschiedener Stadieneinteilungen des larynxmalignoms
(in Abänderung zit. nach 66)

Stadium	NIELSEN u. STRANDBERG 1942 WANG u. SCHULZ 1964 MINNIGERODE 1966	MUSTAKALLIO 1944	LEDERMAN 1952	GARLAND	JOHNSON u. SISSON 1964 SMITH et alii 1961 HEISE u. BAYLIS 1966 +)	TASKINEN u. HOLSTI 1965 LEICHER 1962	CAULK 1966 +)
I	T ₁	T ₁ T ₂	T ₁	T ₁	T ₁	T ₁	T ₁
II	T ₂		T ₂	T ₂ T ₃	T ₂ T ₃ T ₄	T ₁ T ₂	T ₂ T ₃ T ₄
III	T ₃	T ₃ T ₄ T ₅	T ₃ T ₄ T ₅ T ₆ T ₇ T ₈	T ₁ T ₂ T ₃	T ₁ T ₂ T ₃ T ₄	T ₁ T ₂ T ₃ T ₄	T ₁ T ₂ T ₃ T ₄
IV	T ₄ oder N ₁₋₃ oder M ₁	T ₄ oder N ₂₋₃ oder M ₁	T ₂₋₃ oder M ₁	T ₄ oder N ₂₋₃ oder M ₁	T ₄ oder N ₂₋₃ oder M ₁	T ₄ oder N ₃ oder M ₁	T ₁₋₄ N ₂ oder M ₁

+) Stadieneinteilung nach Empfehlung des Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting. Die von HEISE und BAYLIS verwandte Stadieneinteilung entspricht der von CAULK mit einer Abweichung: T₄N₁ = Stad. IV

++) Teilweise werden N-Untergruppen mit a - c bezeichnet

Den Untersuchungen dieser Arbeit wurde die Klassifikation des American joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting in der Modifikation nach HEISE und BAYLIS (28) zugrundegelegt. Es wurde versucht, bei dieser Einteilung eine Klassifikation zu finden, die in allen Behandlungsbereichen anwendbar ist, was sich in später durchgeführten großen Untersuchungsreihen auch zeigen ließ (12, 28).

Die TNM-Untergruppen sind folgendermaßen definiert:

Definition der TNM-Gruppen für die 3 Ursprungsregionen des Larynxmalignoms (zit. nach 28)

supraglottisch

glottisch

subglottisch

T₁: Der Tumor ist auf einen anatomischen Teil des Endolarynx beschränkt.

Tumor hat entweder die laryngeale Epiglottisoberfläche, eine der Plicae aryepiglotticae, die Arytenoidregion, einen Ventriculus laryngis oder eine Plica ventricularis befallen.

Tumor ist begrenzt auf eine Plica vocalis, die Beweglichkeit ist normal.

Tumor ist begrenzt auf einen Teil der subglottischen Region, ausgenommen die Unterseite der Plicae vocales.

T₂: Der Tumor ist auf eine topographisch-anatomische Region des Endolarynx beschränkt.

Tumor hat die Epiglottis befallen (z.B.) und reicht bis zu dem Ventriculus laryngis oder den Plicae ventriculares.

Tumor hat beide Plicae vocales befallen, die Beweglichkeit ist normal, oder der Tumor hat ein oder beide Plicae vocales befallen, die Beweglichkeit ist eingeschränkt.

Tumor hat sich auf 2 Seiten der subglottischen Region ausgebreitet, ausgenommen die Unterseite der Plicae vocales.

T₃: Der Tumor hat die Grenzen einer topographisch-anatomischen Region überschritten, ist jedoch noch auf das Gebiet des Larynx beschränkt.

Tumor hat die Epiglottis und/oder die Ventriculus laryngis oder die Plicae ventriculares befallen und dazu die Plicae vocales.

Tumor breitet sich, von den Plicae vocales ausgehend, in die supraglottische und/oder in die subglottische Region hinein aus.

Tumor hat die subglottische Region befallen und außerdem die Plicae vocales.

T₄: Der Tumor hat die Grenzen des Larynx überschritten.

Tumorausbreitung wie bei T₁, T₂ oder T₃, aber mit direkter Ausbreitung zum Sinus piriformis, zur postcricoiden Region, zur Vallecula oder zum Zungenrund.

Tumorausbreitung wie bei T₁, T₂ oder T₃, aber mit direkter Ausbreitung durch den Knorpel bis zur Haut, zum Sinus periformis oder zur postcricoiden Region.

Tumorausbreitung wie bei T₁, T₂ oder T₃, aber mit direkter Ausbreitung zur Trachea, Haut oder postcricoiden Region.

Lymphknotenmetastasen

N₀ keine klinisch palpablen Lymphknoten (kein Verdacht auf Metastasen).

N₁ klinisch palpabel, bewegliche Lymphknoten (Verdacht auf Metastasen).

N₂ klinisch palpable, fixierte Lymphknoten (Verdacht auf Metastasen).

Fernmetastasen

M_0 keine Fernmetastasen

M_1 klinischer und/oder röntgenologischer Anhalt für Metastasen, außerhalb der Lymphknotenregionen.

Anatomische Beschreibung der Ursprungsregionen des Larynxmalignoms (zit. nach 28)

Supraglottische Region: Laryngeale Oberfläche der Epiglottis (Spitze eingeschlossen). Plicae aryepiglotticae, Arytenoid-region, Plicae ventriculares, Ventriculus laryngis.

Glottische Region: Plicae vocales, Commissura anterior.

Subglottische Region: Cavum infraglotticum, ausgenommen die Unterseite der Plicae vocales.

Die Stadieneinteilung erfolgte unter dem Gesichtspunkt, daß Lymphknotenmetastasen die Prognose am meisten beeinflussen. Sie lautet:

Stadium I: T_1, N_0, M_0

Stadium II: T_2, N_0, M_0

T_3, N_0, M_0

T_4, N_0, M_0

Stadium III: T_1, N_1, M_0

T_2, N_1, M_0

T_3, N_1, M_0

Stadium IV: T_4, N_1, M_0

T_1, N_2, M_0

T_2, N_2, M_0

T_3, N_2, M_0

T_4, N_2, M_0

sowie jede Kombination von
T und N mit M_1 .

Die Zuordnung der Untergruppe $T_4 N_1 M_0$ zum Stadium IV stellt eine Ausnahme dar; alle anderen Tumoren mit palpablen beweglichen Lymphknoten sind im Stadium III zusammengefaßt. Die Prognose-Verschlechterung, die durch eine Ausbreitung des Primärtumors vom Ausmaß T_4 bewirkt wird, muß als wichtiger angesehen werden als die Verschlechterung durch den Lymphknotenbefall im Ausmaß N_1 .

HEISE und BAYLIS (28) messen der Beweglichkeitseinschränkung durch einen Tumor ohne Lymphknotenmetastasen eine starke prognostische Bedeutung bei. Sie machen den Vorschlag, die Untergruppe $T_2 N_0$ zum Stadium I zu rechnen, solange die Beweglichkeit des Larynx oder der Stimmbänder durch den Tumor noch nicht eingeschränkt ist. Diese Tumoren haben nach ihrer Aussage die gleiche Heilungschance wie die der Gruppe $T_1 N_0$.

Für die Klassifikation der Tumoren setzt das American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting den Zeitpunkt der ersten Untersuchung vor jeglicher tumor-spezifischen Behandlung fest, um somit die Fehlerquelle für alle Untersuchungen möglichst einheitlich zu halten (64). Voraussetzung für die Tumorbewertung ist außerdem die histologische Untersuchung; histologisch gesicherte Primärtumoren und Lymphknoten-Metastasen sollten möglichst mit einem "p" vor dem T bzw. N bezeichnet sein. Ungewöhnliche Tumorformen sollten bei statistischen Erhebungen nicht berücksichtigt werden, genauso wie Tumorrezidive nicht in der Statistik enthalten sein dürften (28).

9) Über die Behandlung des Larynxmalignoms

A. Historisches

Nach der ersten Larynxexstirpation, die von BILLROTH im Jahre 1873 durchgeführt wurde (zit. nach 53), galt die operative Methode lange Zeit als die einzig mögliche Behandlungsart des Larynxmalignoms. Die therapeutische Anwendung von Röntgenstrahlen empfahlen erstmals 1903 LEONHARD, MORTON und ÉCCLÈRE (zit. nach 44). In den darauffolgenden 3 Jahrzehnten bemühten sich vor allem COUTARD und Mitarbeiter, BACLESSE und CANTRIL, FINZI und HARMER um die Anerkennung der Strahlentherapie bei der Behandlung maligner Kehlkopfgeschwülste (zit. nach 9, 15, 20). FINZI und HARMER trugen 1928 ihre Ergebnisse bei Radium-Kontakt-Bestrahlungen von Larynxtumoren und COUTARD die Erfolge bei fraktioniert, protrahierter Röntgenbestrahlung auf dem internationalen Radiologen-Kongreß in Stockholm vor (zit. nach 44). Zu diesem Zeitpunkt wurde bereits vorgeschlagen, nach 3 Monaten eine Operation auszuschießen für den Fall, daß sich der Tumor nach einer Radium-Kontakt-Bestrahlung nicht zurückgebildet hatte (20).

COUTARD schaffte mit seinen Untersuchungen die Grundlage für die percutane therapeutische Bestrahlung der Larynxtumoren. Er erkannte die Abhängigkeit der erfolgreichen Strahlenbehandlung von

- a) Einzeldosis, Gesamtdosis
 - b) Einzelbestrahlungszeit, Gesamtbestrahlungszeit
 - c) der Gefäßversorgung des Tumors und des umgebenden Gewebes
 - d) der Lokalisation des Primärtumors, dem Grad der Infiltration, des Knorpelbefalls und aufgelagerten Infektionen
- (15, zit. nach 9)

Diese Faktoren stellen noch heute die Grundlage für die Weiterentwicklung einer erfolgreichen Strahlentherapie dar.

B. Über die heutigen Behandlungsmethoden

a) Bei der operativen Behandlung des Larynxmalignoms stehen folgende Methoden im Vordergrund; sie werden allein oder in Verbindung mit einer prae- oder postoperativen Bestrahlung angewandt:

1. Direkte und indirekte Tumorabtragung
2. Chordektomie
3. Teilresektion: frontal oder fronto-lateral
4. Horizontalresektion
5. Hemilaryngektomie
6. Laryngektomie (67)
7. Einseitige oder beidseitige Neckdissection, die auch ohne weitere Operation als prophylaktische Maßnahme bei einer Strahlenbehandlung durchgeführt wird (37,74)
8. Einseitige block-dissection: Auch diese kann bei regionären Lymphknotenmetastasen in Verbindung mit einer Bestrahlung vorgenommen werden (8).

b) Die radiologische Behandlung des Larynxmalignoms kann auf 2 Arten durchgeführt werden:

1. Die Kontaktbestrahlung (interne Bestrahlung) erfolgt entweder endolaryngeal, eine Bestrahlungsart, die heute kaum noch angewandt wird (51), oder intramural durch z.B. Radiumspickung.

Folgende Faktoren müssen bei der Radiumspickung berücksichtigt werden:

Steiler Dosisabfall nach allen Seiten kann zu einer inhomogenen Dosisverteilung führen.

Tumordosis kann häufig nicht genau bestimmt werden, da eine individuelle Isodosenbestimmung im allgemeinen nicht möglich ist.

Lymphabflußwege werden nur unzureichend mitbestrahlt.

Für diese Art der Behandlung ist eine strenge Indikationsstellung Voraussetzung. Die Radiumspickung ist nur in den Frühstadien der glottischen Karzinome angezeigt, d.h. nur, wenn das befallene Stimmband in seiner Beweglichkeit noch in keiner Weise eingeschränkt ist (51). Nach MINNIGERODE kann die Indikation erweitert werden bei einer Kontaktbestrahlung mit Kobalt 60, die gegenüber der percutanen Bestrahlung die Vorteile

der Schonung des äußeren Gewebes,
der ununterbrochenen Bestrahlung des Tumorgewebes und
der kurzen Behandlungszeit hat.

Bei Verwendung eines Metallbehälters (Filterung) soll die exakte Isodosenbestimmung möglich sein (50).

2. Die percutane Bestrahlung (externe Bestrahlung) wurde nach Einführung durch COUTARD vor allem mit Röntgenstrahlen von einer Energie von 175 kV (15) bis 500 kV (46) durchgeführt. Die oft sehr starken Nebenwirkungen dieser Art der Bestrahlung und ihre Gefahr für den Patienten versuchte man in der Weiterentwicklung durch die Veränderung von Protrahierung und Fraktionierung der Strahlendosis und durch Verwendung von höher energetischer Strahlung zu vermindern (10). Während LEUCUTIA (46) eine Strahlenenergie von 500 kV bereits als "Supervoltage" bezeichnete, wird heute nur bei Strahlen mit einer Energie größer als 1 MeV von Supervoltstrahlen oder ultraharten Strahlen gesprochen.

Die praeoperative Bestrahlung:

Wird praeoperativ bestrahlt, so sollen die Tumorzellen devitalisiert werden, um ein evtl. Angehen von Tumorzellen, die während der operativen Manipulation in die Peripherie ausgeschwemmt werden, zu verhindern. An Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München wird heute praeoperativ mit einer Tumordosis von 2000 R in 2 Tagen (2 x 500 R p.d.) bestrahlt; die Operation folgt unmittelbar auf die letzte Bestrahlung.

SILVERSTONE et alii (63) führen bei weit fortgeschrittenen Laryngo-Pharynx-Tumoren eine andere Art der Vorbestrahlung durch und zwar derartig, daß der Patient als ersten Teil einer 3-Phasen-Therapie innerhalb von 5 Wochen mit der vollen Tumordosis von 5.500 rad bestrahlt wird. Hierdurch sollen die peripheren Tumorausläufer zerstört werden. Daran schließt sich als 2. Phase ein behandlungsfreies Intervall von 3 - 6 Wochen an. Die radikale Operation folgt als 3. Teil der Behandlung. Andere Autoren geben einen ähnlichen Behandlungsplan an, lassen die Operation jedoch nur in den Fällen folgen, in denen die Bestrahlung den Tumor nicht in toto zerstören konnte (8, 43). In diesen Fällen handelt es sich jedoch nicht mehr um eine praeoperative, sondern um eine therapeutische Bestrahlung unter kurativen Gesichtspunkten.

Die kurative Bestrahlung:

Unter einer kurativen Bestrahlung versteht man den Versuch, allein durch radiologische Behandlung ohne Operation eine Heilung zu erzielen. Dabei steht der Gesichtspunkt der Funktionserhaltung des Larynx im Vordergrund. Nach einer primären Bestrahlung mit voller Tumordosis ist eine erneute P.E. nach 6 - 8 Wochen wünschenswert, um den Bestrahlungserfolg zu verifizieren. Ist dann noch Tumorgewebe nachweisbar, muß eine Operation angeschlossen werden (76).

Die postoperative Bestrahlung:

Die postoperative Bestrahlung erfolgt nach Abheilung der Operationswunde unter Gabe der vollen Tumordosis. Sie wird bei Tumoren, die nachweislich nicht im Gesunden entfernt werden konnten, als zusätzliche Maßnahme durchgeführt, um einen Behandlungserfolg zu sichern. In vielen Fällen wird die postoperative Bestrahlung jedoch auch rein prophylaktisch vorgenommen. Der therapeutische Wert dieses Vorgehens, soweit radikal operiert wurde und anschließend eine histologische Untersuchung der Randgebiete des Operationspräpa-

rates dieses bestätigte, aus der Sicht des Radiologen steht noch zur Diskussion, ohne daß bisher Untersuchungen bekannt geworden wären, die in 2 parallelen Serien die Heilungsrate nach alleiniger Operation mit der nach Operation und prophylaktischer postoperativer Bestrahlung vergleichen.

10) Zur strahlenbiologischen Wirkung

Die biologische Wirkung von Strahlen beruht primär auf dem Vorgang der Ionisation, der Entstehung von elektrisch geladenen Teilchen in der durchstrahlten Materie nach Übertragung von Energie (Energieabsorption) an diese. Nach Art der Strahlen handelt es sich entweder um die Energieabgabe geladener Teilchen, wie bei der Corpuscularstrahlung (Elektronen, Protonen, Deuteronen, Alphateilchen und Neutronen), oder um die Energie-Übertragung von Elementarquanten bzw. Photonen bei den elektromagnetischen Wellenstrahlungen (Röntgen- und Gammastrahlen). Die Art der Ionenbildung ist von der Energie der Primärstrahlung abhängig: Photoeffekt, Comptoneffekt oder Paarbildung. Strahlung verliert beim Durchgang durch elektrisch geladene Felder der Atome Energie, die in Form von elektromagnetischer Wellenstrahlung bzw. Bremsstrahlung von der Materie wieder abgegeben wird. Mit zunehmender Energie der Strahlung nähert sich die Ausbreitungsrichtung der Bremsstrahlung derjenigen des Primärstrahls. Gleiches gilt auch für die Ausbreitungsrichtung der Sekundär-, Tertiär-Elektronen etc. Daher nimmt auch die Streustrahlung mit zunehmender Energie ab (s. Kap. 11 Megavolttherapie) (39).

Ein Maß für die biologische Wirkung einer Strahlenart ist der "lineare Energietransfer" (LET) und die "differentielle Ionisation", die beide mit abnehmender Elektronengeschwindigkeit oder Strahlenenergie zunehmen und von der Ladung der Teilchen und der Dichte der Materie abhängig sind. Zwischen ihnen besteht jedoch kein unbedingt proportionales Ver-

hältnis (18). Im allgemeinen ist die biologisch-chemische Wirkung energiereicher Strahlen mit hohem LET größer als diejenige mit kleinem LET (39).

Die Strahlenwirkung durch Energie-Übertragung kann direkt bei intramolekularer Energiewanderung oder -leitung und indirekt bei Energieübertragung durch einen "diffusiblen Energieträger" erfolgen. Insbesondere bei wasserhaltigen Substanzen soll die indirekte Strahlenwirkung auf Grund von Radikalbildungen als ein strahlensensibilisierender Faktor hinzukommen (18).

Die relative biologische Wirksamkeit (RBW) wurde eingeführt, um die Wirkung von Strahlen unterschiedlicher Energie auf Organismen vergleichen zu können (18, 39). Z.B. wird die RBW für ultraharte Röntgenstrahlen derzeit zwischen 0,4 und 1,2 angegeben (70 a).

Am lebenden Organismus führt die Bestrahlung zu chemischen Veränderungen der Substratmoleküle und zu Geschwindigkeitsänderungen fermentgesteuerter Reaktionen. Es können Chromosomen- und Spindelzellveränderungen auftreten, die zu einer Störung der Zellteilungsfunktion führen. In Abhängigkeit von der Dosis kommt es entweder zur Verzögerung der Zellteilung bzw. zur Zellsterilisation, wobei die Stoffwechselfunktionen weitgehend erhalten, die Zellen jedoch nicht mehr teilungsfähig sind, oder zum Zelltod. Der Zelltod kann akut, d.h. sofort, oder verzögert eintreten; im letzteren Fall finden vorher noch eine oder mehrere Zellteilungen statt (18, 57).

Die Strahlenwirkung auf die Teilungsfähigkeit der Zelle ist stark von der Teilungsphase abhängig, in der sich die bestrahlte Zelle zum Zeitpunkt der Strahleneinwirkung befindet. Nach HUG gibt es 2 Mitose-Phasen, die hinsichtlich der Zell-Inaktivierung am strahlenempfindlichsten sind: Erstens vor Beginn der DNS - Synthese in der frühen Metaphase und zwei-

tens zu Beginn der Prophase (33). ALBERTI und POLITZER beschrieben 1923 als "Primäreffekt der Strahlenwirkung" einen Mitoseabfall (nach kurzem Mitoseanstieg) und als "Sekundäreffekt" einen dann stattfindenden Mitoseanstieg als Folge unterschiedlicher Zellreaktionen der in unterschiedlicher Zyklusphase getroffenen Zellen (zit. nach 18).

Verschiedene Gewebsarten sind in unterschiedlich starkem Maße strahlenempfindlich. Die Faktoren, die die Strahlenempfindlichkeit beeinflussen, sind noch weitgehend ungeklärt. Eine Definition der Strahlenempfindlichkeit ist also problematisch. Allgemein kann man sagen, daß die Strahlenempfindlichkeit einer Gewebeart mit der Teilungsaktivität der Zellen wächst und somit z.B. schnell proliferierendes Tumorgewebe durch Strahlen verhältnismäßig stärker geschädigt wird als gesundes Gewebe (50, 40).

Sauerstoff ist für die Strahlenwirkung von großer Bedeutung (Holthusen-Effekt des Sauerstoffs). Die Strahlenempfindlichkeit oxygenierter Zellen ist größer als die geringer mit O_2 versorgten Zellen (24), nach HUG um den Faktor 2 - 3 (33). Man versucht, diesen Effekt für die Strahlentherapie auszunutzen (62, 72). Nach WRIGHT liesse sich durch eine O_2 -Zufuhr von weniger als 1 Stunde durch Diffusion im Nekroseherd eines Tumors ein Sauerstoffreservoir schaffen, das für 60 - 90 Sekunden den Tumor mit Sauerstoff versorgt. Da im gesunden Gewebe das O_2 -Überangebot durch normale Stoffwechselprozesse bereits nach wenigen Sekunden abgebaut ist, wäre in dieser Zeit von etwa 1 1/2 Minuten das Tumorgewebe gegenüber dem umgebenden gesunden Gewebe deutlich strahlenempfindlicher.

HUG (33) unterteilt den Tumor nach unterschiedlicher mitotischer Zellaktivität und Sauerstoffversorgung in 3 Regionen verschiedener Strahlenempfindlichkeit:

Die stroma- und gefäßnahen Zonen hoher synthetischer und mitotischer Aktivität,
die Zonen ruhender Zellen,
die gefäß- bzw. stromafernen Zonen der Nekrobiose und Nekrose.

Die durch eine Bestrahlung bewirkten Zelluntergänge liegen vorwiegend in der Tumorperipherie (33, 68), während die ruhenden Zellen gegenüber einer Einzeldosis bei therapeutischer, fraktionierter Bestrahlung resistent zu sein scheinen (33). Im Verlauf der Bestrahlung können für die mitotisch inaktiven Zellen bessere Sauerstoffverhältnisse eintreten, wodurch eine Mitose-Aktivierung bewirkt würde (33) und die Strahlenwirkung auf diese Tumorzone vergrößert sein könnte.

Die soeben genannten, die Strahlenreaktionen beeinflussenden Faktoren sind vor allem bei ultraharten Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen, weniger dagegen bei Strahlen mit hohem LET und niedriger Energie von Bedeutung (18, 33).

11) Über das Zeit-Dosis-Problem bei der Therapie maligner Geschwülste

Anhand von Untersuchungen von ELKIND et alii an Zellkulturen führt HUG aus, daß bei einer fraktionierten Bestrahlung von Tumoren folgende Ergebnisse berücksichtigt werden sollten:

- a) Tumorzellen, die durch eine Einzelbestrahlung nicht abgetötet werden, können sich in dem darauffolgenden bestrahlungsfreien Intervall regenerieren und erneut mitotisch aktiv werden.
- b) Auch solche Zellen, die in ehemals teilungsinaktivem Tumorgewebe liegen, können wieder zur Teilung angeregt werden.

Diese Regeneration trägt indirekt zu einer Verminderung der Strahlenwirkung einer Einzeldosis mit der Zeit bei. Diese Vor-

gänge werden unter dem Ausdruck der Erholungsvorgänge zusammengefaßt (18, 33, 58). Die Verminderung der Strahlenwirkung nach einer Einzeldosis bei fraktionierter Bestrahlung ist in der Schulterkurve (nach ELKIND et alii, 19) graphisch dargestellt (s. Abb. 5).

Abb. 5

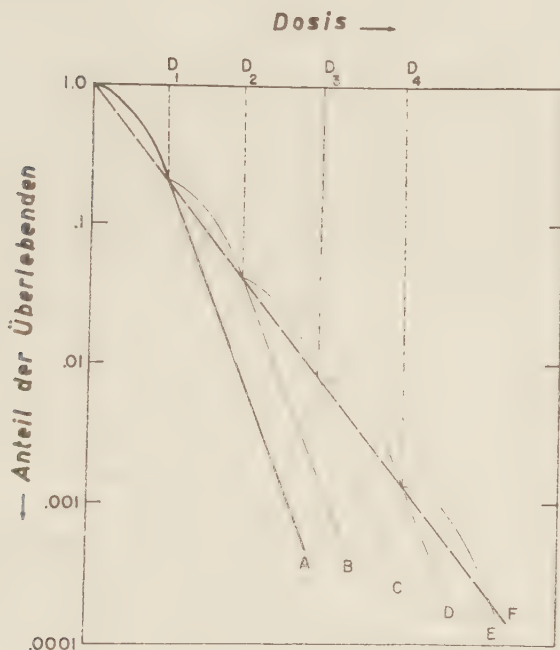


Abb. 5 zeigt eine schematische Inaktivierungskurve von Tumorzellen bei fraktionierter Bestrahlung, um die zwischenzeitlichen Erholungsvorgänge der Tumorzellen zu demonstrieren. Auf der Abzisse sind die applizierten Einzeldosen, auf der Ordinate ist der Anteil der überlebenden Tumorzellen (logarithmisch transformiert) aufgetragen. Kurve A entspricht der Inaktivierung bei einmaliger Bestrahlung, Kurve F bei fraktionierter (n. ELKIND et alii, 19).

Auf Grund neuerer Untersuchungsergebnisse sollten also folgende Faktoren bei der Tumorthherapie Berücksichtigung finden und entsprechend kombiniert werden:

Tumorgröße, Mitoserate der Tumorzellen (Verdoppelungszeit), Höhe der Einzeldosis, Fraktionierung, Gesamtdosis und Gesamtbestrahlungszeit.

Bei einer einmaligen Bestrahlung wird ein gewisser Anteil an Tumorzellen zerstört; ist die Mitoserate hoch, so kann nach relativ kürzerer Zeit der Tumor auf seine ursprüngliche Größe bzw. Zellzahl wieder anwachsen; bei geringerer Mitoserate braucht er hierfür eine längere Zeit. Im ersten Fall sind daher höhere Einzeldosen und kürzere bestrahlungsfreie Intervalle als im 2. Fall erforderlich, um die Tumorzellen in gleicher Weise zur Rückbildung zu bringen (61). Da bei der fraktionierten Bestrahlung neben der zwischenzeitlichen zellulären Erholung eine Mitoseaktivierung von solcher Art Zellen hinzukommt, die in teilungsinaktiven Tumorgeweben liegen, durch die Bestrahlung jedoch wieder zur Teilung angeregt werden, müssen auch diese Faktoren bei der Wahl der Einzeldosis und der Gesamtbestrahlungszeit Berücksichtigung finden. Um die Wirksamkeit einer Dosis am Ende einer fraktionierten Strahlenbehandlung beurteilen zu können, muß jede Einzeldosis mit ihrem Wirksamkeitsfaktor multipliziert werden. Die Summe dieser Produkte ergibt die "kumulierte wirksame Dosis" (STRANDQUIST, zt. nach 33). Hieraus ergibt sich für die Tumorbearbeitung, daß mit Verminderung der Einzeldosis oder mit Verlängerung der Gesamtbestrahlungszeit, wie z.B. bei Unterbrechung der Behandlung die Gesamtdosis erhöht werden müßte, um gleiche kurative Wirkung zu erzielen (33).

An Patienten, die in Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München bestrahlt wurden, konnte KNAUER (38) zeigen, daß die Rezidivhäufigkeit von der kumuliert wirksamen Dosis abhängt. In vielen Fällen war die Gesamtdosis für die Länge der Bestrah-

lungszeit zu klein (s. Abb. 6)

Abb. 6

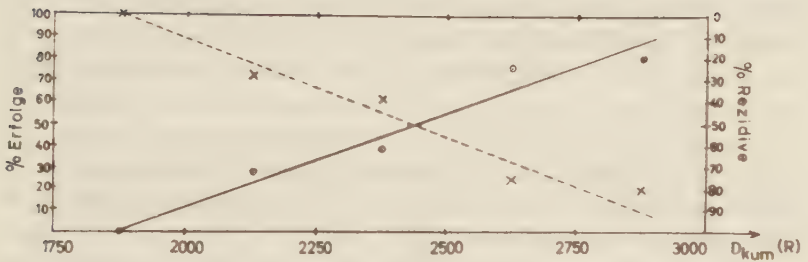


Abb. 6 zeigt die prozentuale Heilungsrate (durchgezogene Linie - Ordinate links) und die prozentuale Rezidivhäufigkeit (gestrichelte Linie - Ordinate rechts) der von KNAUER untersuchten kollektivbestrahlter Tumoren nach 2 Jahren in Abhängigkeit von der kumuliert wirksamen Dosis (Abzisse) (38). Um eine Heilungsquote von 50 % zu erreichen, muß mit einer "kumuliert effektiven Dosis" von etwa 2.500 rad bestrahlt werden. Das würde einer Herddosis von 6.000 rad in 35 Tagen entsprechen (33).

SCHUMACHER hält eine Erhöhung der Einzeldosis in Abhängigkeit von der Strahlensensibilität des Tumors bei fraktionierter Bestrahlung für günstig (bei Bestrahlung mit schnellen Elektronen bis zu 1000 rad bei anfänglich einer Bestrahlung pro Woche, dann einer Bestrahlung in 14 Tagen). Jeder Tumor hat in Abhängigkeit von seiner Strahlensensibilität eine optimale Einzeldosis. Unter der Berücksichtigung, daß die Verdopplungsrate eines Tumors erstens mit Höhe der Einzeldosis und zweitens mit Höhe der applizierten Gesamtdosis abnimmt, kann das bestrahlungsfreie Intervall erstens bei erhöhter Einzeldosis primär länger gewählt und zweitens mit Fortschreiten der Behandlung außerdem progressiv ausgedehnt werden, ohne daß die Tumoregeneration den Bestrahlungserfolg beeinträchtigen würde (61). Verschiedene Autoren diskutieren die Möglichkeit, die strahlentherapeutischen Erfolge durch Verlängerung der zwischenzeitlichen bestrahlungsfreien Intervalle oder durch zeitweilige Unterbrechung der Bestrahlung zu verbessern (21, 31, 60, 66). HOLSTI (31) beschreibt die "split-course" Methode, die nach fraktionierter Gabe der Hälfte der Gesamttumordosis eine Ruhepause von 2 - 3 Wochen vorsieht. Er führt dazu aus, daß mit dieser Methode zwar nachweislich noch keine Verbesserung der Heilungsraten möglich sei, jedoch würde diese Form der Bestrahlung von den Patienten besser vertragen (gemilderte Strahlenlebenswirkungen) und eine Tumorregression bereits bei einer kleineren Gesamtbestrahlungsdosis als bei kontinuierlich fraktioniertem Bestrahlen nachweisbar sein.

12) Zur Megavolttherapie

In der Therapie maligner Geschwülste finden heute hochenergetische Strahlen wie Röntgenstrahlen, Gammastrahlen (Co 60) und schnelle Elektronen Anwendung. Als wesentlicher Vorteil der Megavolttherapie werden folgende Punkte angesehen:

Hautschonungseffekt:

Auf Grund der Vorwärtsstreuung wird das Dosismaximum erst unterhalb der Hautoberfläche erreicht; bei Kobalt 60 z.B. bei etwa 0.5 cm und bei 17 MeV Bremsstrahlung bei etwa 3 cm. Dieses Phänomen wird als Aufbaueffekt bezeichnet (29).

Verminderte Volumenbelastung:

Die Streustrahlung hat gleiche Ausbreitungsrichtung wie die Primärstrahlung. Die Isodosenkurven verlaufen daher geradlinig und zeigen keine oder nur geringe Ausbuchtungen. Dieses führt zu einer verminderten Volumen- und Ganzkörperbelastung und damit zu einer besseren Verträglichkeit der Bestrahlung, ferner zu einer schärferen Feldbegrenzung.

Gleichmäßige Dosisverteilung:

Unterschiede in der Gewebsabsorption bei unterschiedlicher Gewebedichte (unterschiedliche Ordnungszahl) entfallen; Halschatten und vermehrte Strahlenabsorption in dichterem Gewebe, wie bei konventionellen Röntgenstrahlen, treten daher nicht auf.

Diese 3 Faktoren bilden die Grundlage für die allgemein anerkannte und u.a. von SILVERSTONE beschriebene Verminderung der Strahlenreaktion sowie der allgemein besseren Verträglichkeit der Megavolttherapie gegenüber konventioneller Röntgenbestrahlung (12, 63, 70, 71). Unter Berücksichtigung der RBW (S.30) von Gesamtdosis, Fraktionierung und Gesamtbestrahlungszeit werden mit der Megavolttherapie gleiche Heilungserfolge erreicht wie bei der konventionellen Bestrahlung (70, 71). Das Risiko einer evtl. notwendig werdenden Operation nach einer Hochvolt-Bestrahlung ist sehr viel geringer als es für die konventionelle Röntgentherapie angegeben wird (70).

Die beschriebenen Vorteile der Megavolttherapie beziehen sich nach den heutigen Kenntnissen jedoch nur auf einen Energiebereich zwischen etwa 1 und 20 MeV. Oberhalb 20 MeV Energie ist

der therapeutische Vorteil eingeschränkt:

Bei einer durchschnittlichen Dicke des menschlichen Körpers von 20 - 25 cm übersteigt die Austrittsdosis (Dosis an der der Strahlenquelle abgewandten Körperseite) oberhalb 20 MeV die Eintrittsdosis in dem Maße, daß der hautschonende Effekt entfällt.

Oberhalb von 10 MeV treten wiederum Unterschiede in der Energie-Absorption in Abhängigkeit von der Gewebedichte auf (29).

III. DIE BEHANDLUNG VON LARYNXMALIGNOMEN AN INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR PHYSIKALISCHE THERAPIE UND RÖNTGENO- LOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Seit Anfang 1960 werden in Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München (Rieder-Institut) Patienten mit malignen Larynxtumoren mit ultraharten Bremsstrahlen von 17 MeV Energie bestrahlt.

1) Technische Daten

17 MeV Bremsstrahlung

Strahlenquelle: Betatron

Ausgleichskörper: 2, entspricht einem Randabfall am langen Schenkel von 7 %.

Feldgröße: Herdfeldblende A_3 , entspricht bei 50 cm Fokus-Haut-Abstand (FHA) einer Größe von $6.2 \times 7.7 \text{ cm} = 48 \text{ cm}^2$, bei 60 cm FHA einer Größe von $7.4 \times 9.2 \text{ cm} = 68 \text{ cm}^2$.

Herstellung der Moulage: Vom Patienten wird in Bestrahlungslage ein Gipsabdruck der ventro-lateralen Hals- und Mundbodenkonturen, dorsal etwa bis zum Prozessus mastoideus reichend, mit Hilfe von Gipsbinden angefertigt. Hiervon wird ein Negativabdruck genommen, der als Form für den Guß der Moulage dient.

Die Moulagemasse besteht aus hochschmelzbarem Paraffin (Schmelzpunkt: 65° C), Bienenwachs und Talcum im Gewichtsverhältnis 4 : 2 : 1. Diese Moulagenmasse ist gewebeäquivalent und hat das spezifische Gewicht 1. Nach Erhitzen wird die Moulagenmasse in die Form des Gipsabdrucks gegossen (mündliche Mitteilung von Dr.rer.nat. E.BUNDE).

2) Dosisberechnung

Die Bestrahlung der Patienten erfolgte von 2 seitlichen, sich gegenüber liegenden Feldern, so daß die Tiefendosen beider Seiten sich addieren, wie auf Abb. 7 gezeigt ist.

Abb. 7

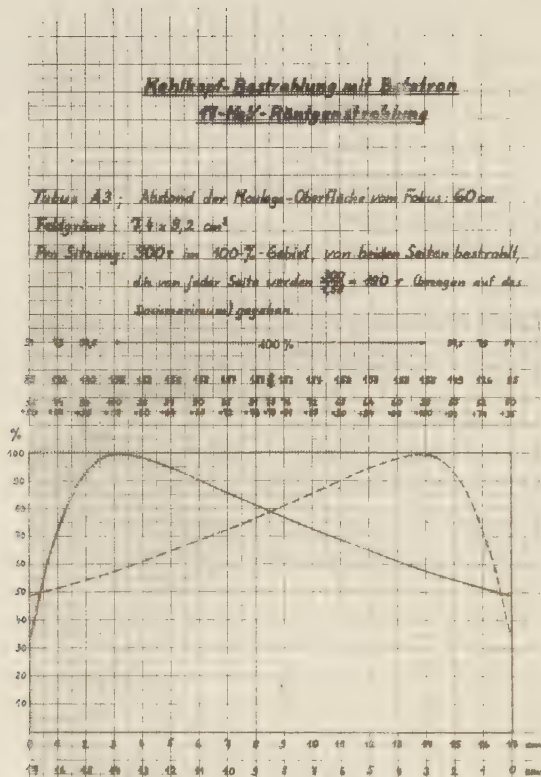


Abb. 7: Das Dosismaximum beider Seiten liegt bei einer Tiefe von 3 cm, die Dosis fällt bis auf eine Austrittsdosis von 50% der Maximumdosis bei einer angenommenen Moulagenbreite von 17 cm ab. Die entsprechende Addition bei der Tiefendosiskurve ergibt einen steilen Anstieg im Gebiet von 0 auf 3 cm. Zwischen 3 und 14 cm verläuft die Summationskurve geradlinig und erreicht in unserem Beispiel (Abb.7) einen Wert von 158; dieser Wert wird = 100 % gesetzt. Es ergibt sich somit ein 100%-Gebiet mit absolut homogener Dosisverteilung von 11 cm Breite (s.auch Abb.8). Bei einer gewünschten Herddosis im 100%-Gebiet von 300 R müssen von jeder Seite

$$\frac{300}{1.58} = 190 \text{ RMD}$$

eingestrahlt werden. (Dosismessung und Dosisberechnung verdanke ich Herrn Dipl.Physiker Dr.rer.nat.E.BUNDE).

Die Abb. 8 zeigt, daß auch unter Annahme sehr verschiedener individueller Halsumfänge die Halsweichteile und insbesondere das Tumor- und Lymphabflußgebiet in diesem homogenen 100%-Bereich liegen.

Abb. 8

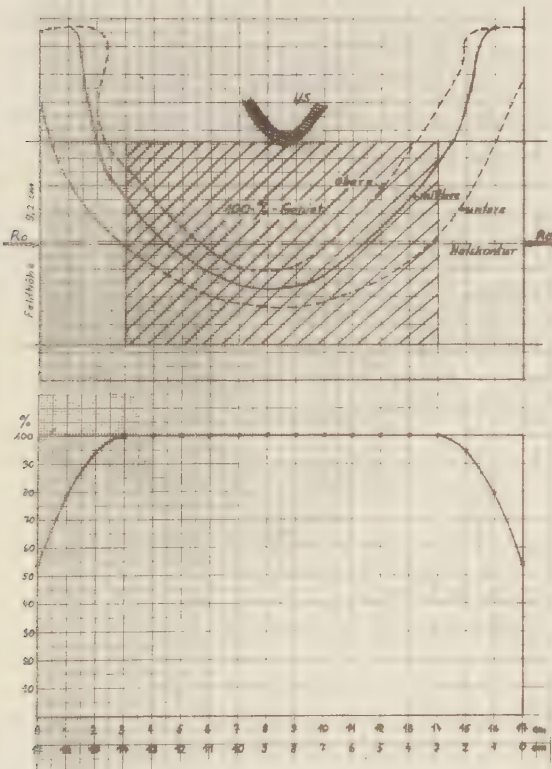


Abb. 8: Die untere, mittlere und obere Halsquerschnittskon-
tur eines Patienten sind auf das 100%-Gebiet des Bestrah-
lungsfeldes (Querschnitt) projiziert. (Die Abbildung verdan-
ke ich Herrn Dipl.Physiker Dr.rer.nat.E.BUNDE).

3) Lokalisation

Der Patient liegt in bequemer Rückenlage auf dem Bestrahlungstisch. Mittels Lokalisationsgerät mit Fernsenkette und zentriertem Achsenkreuz wird die Vorderkante der Halswirbelsäule im Zentralstrahl aufgesucht und durch Neigung der Bestrahlungstisches, durchschnittlich um 5 - 10 % am Kopffende, die Wirbelsäule parallel zum Bestrahlungsfeld bzw. zur horizontalen Achse des Achsenkreuzes eingestellt. Die festgelegte hintere Feldgrenze wird auf der Haut und der Moulage markiert, so daß eine Reproduktion dieser Einstellung exakt möglich ist. Auf diese Weise erreicht man, daß durch eine individuelle und exakt festgelegte hintere Feldgrenze eine optimale Bestrahlung von Tumor und Lymphabflußgebiet bei maximaler Schonung des Halsmarkes gewährleistet ist. Die Schonung wird ferner durch die geringe Seitwärtsstreuung der ultraharten Bremsstrahlen betont (Abb. 9).

Abb. 9

LYMPHKNOTEN IM BEREICHE DER GEFÄSS-SCHETDE
(Zustand nach Laryngektomie)

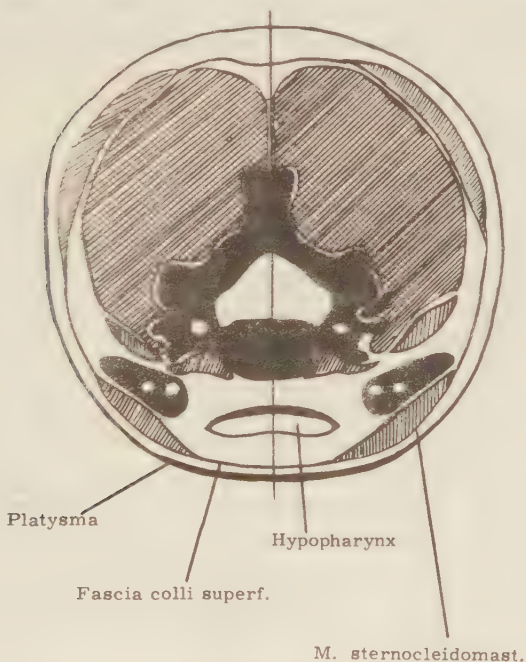


Abb. 9: Die schwarzen Felder um die Gefäßscheiden stellen die möglichen anatomischen Ausbreitungsgebiete der Lymphknoten dar.

Lymphknotenmetastasen im oberen Bereich der Nodi lymphatici cervicales profundi, die evtl. cranial und dorsal des Homogenfeldes lagen, wurden mit schnellen Elektronen bestrahlt. Die Bestrahlungsfelder wurden dabei so gewählt, daß sie unmittelbar an das Homogenfeld anschließen, und die Energie so, daß das Halsmark mit etwa 10 % der Tumordosis bestrahlt wurde.

4) Fraktionierung

Die Patienten erhielten in 2 Tagen, bei Bestrahlung an einem Tag von rechts, an dem nächsten von links, eine Herddosis von 300 R bzw. 400 R (s. Ergebnisse). Es wurde eine Herddosis von 6.000 R angestrebt; hierzu sind bei 300 RHD pro 2 dies 40 Bestrahlungstage, bei 400 RHD pro 2 dies 30 Bestrahlungstage erforderlich. Das bedeutet bei 6-maliger Bestrahlung pro Woche eine minimale Behandlungsdauer von 7 resp. 5 Wochen.

5) Krankengut

Die in dieser Auswertung berücksichtigten Patienten wurden in der oben beschriebenen Weise in der Zeit vom 1.1.1960 bis 1.1.1965 wegen eines Larynxtumors am Rieder-Institut bestrahlt und dort seitdem in regelmäßigen Abständen nachuntersucht: Die 1. Nachuntersuchung erfolgte nach 6 Wochen, die 2. nach 3 Monaten, die 3. nach 6 Monaten und die folgenden in jährlichen Abständen, falls kein Tumorverdacht vorlag und die Patienten beschwerdefrei waren. Alle Patienten standen mindestens 3 Jahre unter ärztlicher Kontrolle des Rieder-Instituts; über die Patienten, die vor diesem Zeitpunkt verstarben, liegen zuverlässige Angaben über die Todesursache vor. Von 128 Patienten blieben 9 Patienten der Abschlußuntersuchung fern, in 4 Fällen konnte die Tumorlokalisation nicht geklärt werden bzw. war die Klassifikation unzureichend, so daß 115 Fälle zur endgültigen Auswertung kamen (s. Tabelle 5)

Tabelle 5

<u>Anzahl der behandelten Larynxtumoren</u>		
insgesamt behandelt	128	
ohne Nachuntersuchung	9	
ohne Lokalisation oder Klassifikation	4	13
ausgewertete Fälle		115

Die Auswertung erfolgte nach dem nebenstehend wiedergegebenen Schema (IDU = Index diagnostischer Unsicherheit, FM = Fernmetastasen).

Tabelle 11

Klassifikation der Larynxtumoren in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation

Klassifikation	supragl.	glott.	gubgl.	Stadium
T ₁ N ₀	6	23	-	I
T ₂ N ₀	4	12	-	II
T ₃ N ₀	7	18	1	
T ₄ N ₀	5	1	-	
T ₁ N ₁	-	1	-	III
T ₂ N ₁	3	4	-	
T ₃ N ₁	3	1	1	
T ₄ N ₁	3	1	-	IV
T ₁ N ₂	-	-	-	
T ₂ N ₂	3	2	-	
T ₃ N ₂	4	6	-	
T ₄ N ₂	-	1	-	
T ₁₋₄ N ₀₋₂ M ₁	1	1	-	
total	39	74	2	

A. Geschlechtsverteilung

Bei den 115 Fällen handelt es sich um 109 männliche, 94,8 %, und um 6 weibliche, 5,2 %, Patienten (s. Tabelle 6).

Tabelle 6

Geschlechtsverteilung der behandelten Larynxtumoren

Männer	109 = 94.8 %
Frauen	6 = 5.2 %
	115 = 100.0 %

B. Altersverteilung

Die Anzahl der Patienten nimmt mit dem Alter zu und ist zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr mit 48 Patienten = 41,7 % am größten. Jünger als 60 Jahre waren 38 Patienten und älter als 70 Jahre 29. Die Altersverteilung ist also symmetrisch (S. Tabelle 7 und Abb. 9)

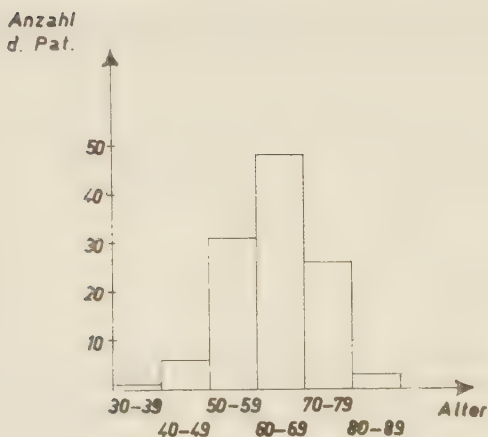
Tabelle 7

Altersverteilung der behandelten Larynxtumoren

	Lebensalter					
	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Anzahl der Patienten	1	6	31	48	26	3
in %	0,8	5,2	27,0	41,7	22,7	

Abb. 10

**ALTERSVERTEILUNG DER BEHANDELTEN
LARYNXTUMOREN (N = 115)**



C. Histologie

Die histologische Untersuchung, die 75 mal nach einer PE,
40 mal am Operationspräparat durchgeführt wurde, ergab bei
109 Patienten = 95 % der Fälle ein Plattenepithelkarzinom,
65 mal = 59,7 % verhornt,
44 mal = 40,3 % nicht verhornt.

Unter den Tumoren waren 2 Sarkome und 3 papilläre Wucherungen;
bei einem von diesen war eine maligne Entartung nachweisbar,
in den beiden anderen Fällen war die Malignität klinisch mit

Sicherheit anzunehmen. 1 Fall konnte histologisch nicht geklärt werden, klinisch ließ sich jedoch auf einen malignen Prozeß schließen (s. Tabelle 8).

Tabelle 8

Histologie der behandelten Larynx-Tumoren

(N = 115)

	Karzinome		Sarkome	papilläre Wucherung	nicht geklärt	N
	verhornt	nicht verhornt				
Männer	60	43	2	3	1	109
Frauen	5	1	-	-	-	6
N	65	44	2	3	1	115
%	95					100

D. Lokalisation, Klassifikation, Stadieneinteilung

Regionär teilten sich die 115 Larynxtumoren folgendermaßen auf:

supraglottische Region	39 = 34,0 %
glottische Region	74 = 64,4 %
subglottische Region	2 = 1,6 %

Von den glottischen Tumoren zeigten 10 eine subglottische Ausbreitung. Die Tumoren der 6 weiblichen Patienten waren glottischen Ursprungs (s. Tabelle 9).

Tabelle 9

Lokalisation der behandelten Larynxtumoren (N = 115)

	supraglottisch	glottisch	subglottisch	N
Männer	39	68	2	109
Frauen	-	6	-	6
N	39	74	2	115
%	34,0	64,4	1,6	100

Abb. 11

**ALTERSVERTEILUNG UND LOKALISATION DER
BEHANDELTEN LARYNXTUMOREN (N=115)**

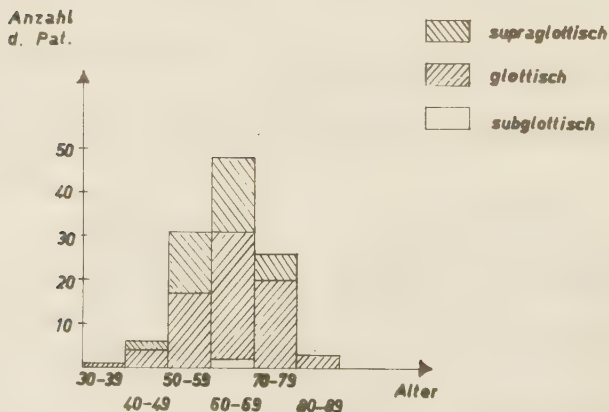


Abb. 11 zeigt die Altersverteilung in Abhängigkeit von der Lokalisation; ein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter der Patienten und dem anatomischen Ursprung des Larynxtumors läßt sich nicht feststellen.

Bei der Unterteilung der Tumoren nach Lokalisation und Histologie zeigt sich, daß im Vergleich zu den supraglottischen Tumoren bei den glottischen das verhornte (differenzierte) Plattenepithelkarzinom relativ häufiger als das nicht verhornte auftritt (s. Tabelle 10).

Tabelle 10

Lokalisation und Histologie der behandelten Larynxtumoren

	Karzinome		Sonstige	N
	verhornt	nicht verhornt		
supraglottisch	19	19	1	39
glottisch	46	24	4	74
subglottisch	-	1	1	2
N	65	44	6	115

Die Klassifikation und Stadieneinteilung erfolgte nach den Vorschlägen des Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting: Clinical Staging for Cancer of the Larynx, Juni 1962 (zit. nach 28, s. S. 19) (s. Tabelle 11).

Tabelle 11

Klassifikation der Larynxtumoren in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation

Klassifikation	supragl.	glott.	gubgl.	Stadium
T ₁ N ₀	6	23	-	I
T ₂ N ₀	4	12	-	II
T ₃ N ₀	7	18	1	
T ₄ N ₀	5	1	-	
T ₁ N ₁	-	1	-	III
T ₂ N ₁	3	4	-	
T ₃ N ₁	3	4	1	
T ₄ N ₁	3	1	-	
T ₁ N ₂	-	-	-	IV
T ₂ N ₂	3	2	-	
T ₃ N ₂	4	6	-	
T ₄ N ₂	-	1	-	
T ₁₋₄ N ₀₋₂ M ₁	1	1	-	
total	39	74	2	

Tabelle 12 gibt noch einmal die prozentuale Stadienverteilung in Abhängigkeit von der Lokalisation wieder:

Tabelle 12

Stadien und Lokalisation
der bestrahlten Larynxtumoren (N = 115)

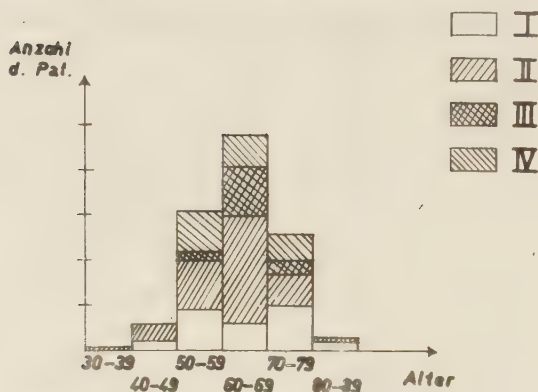
Stadien	supraglottisch		glottisch		subglottisch	
	N	%	N	%	N	%
I	6	15.4	29	31.1		-
II	16	41.0	31	41.9	1	-
III	6	15.4	9	12.2	1	-
IV	11	28.2	11	14.8		-
	39	100.0	74	100.0	2	-

Die Anzahl der supraglottischen Karzinome war im Stadium II und III am größten; von den Patienten mit glottischen Tumoren kam der überwiegende Teil bereits im Stadium I (23 Patienten = 31.1 %) und im Stadium II (31 Patienten = 41.9 %) zur Behandlung. Von den supraglottischen Tumoren hatten bereits 17 von 39 Patienten = 43.6 % bei der ersten spezifischen Untersuchung klinisch palpable Lymphknoten, bei den glottischen 20 von 74 Patienten = 27.0 %. Im ganzen bestand bei 37 von 115 Patienten = 32.2 % der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen.

Bei Betrachtung der Stadienverteilung der bestrahlten Larynxtumoren in Abhängigkeit von der Altersverteilung läßt sich kein Zusammenhang feststellen (s. Abb. 12).

Abb. 12

**ALTERSVERTEILUNG UND STADIEN DER
BEHANDELTEN LARYNXTUMOREN (N=115)**



E. Symptomatologie

Als erstes Symptom ihrer Krebserkrankung gaben 74 Patienten = 64,3 % Heiserkeit an, 65 dieser Fälle hatten glottische Karzinome, 9 supraglottische. 16 Patienten klagten über Heiserkeit und Schmerzen, 12 über nur Schmerzen und 4 hatten ein Globusgefühl im Hals. Atemnot trat bei 4 Patienten auf; weiterhin wurden Kratzen im Hals und Hustenreiz als Beschwerden angegeben.

Tabelle 13 zeigt die Angaben über das erste Symptom in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors.

Tabelle 13

Angaben von 109 Patienten über ihr erstes Krankheitssymptom
in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors

1. Symptom	supraglottisch	glottisch
Heiserkeit	9	65
Schmerzen u. Heiserkeit	9	7
Schmerzen	9	3
Globusgefühl	1	2
Atemnot	1	3
total	109	

F. Behandlungsmethoden

38 der 115 Patienten wurden nach der oben beschriebenen Methode primär bestrahlt.

45 Patienten wurden operiert und postoperativ bestrahlt.

32 Patienten kamen wegen eines Tumorrezidivs, das nach einer Operation oder einer auswärtigen konventionellen Bestrahlung aufgetreten war, und wurden bestrahlt. Diese Fälle werden unter den Ergebnissen gesondert behandelt.

Bei den 45 durchgeführten Operationen steht im Vordergrund die Larynxexstirpation 24 Fälle,

weiterhin wurden durchgeführt:

Halbseitenexstirpation	5 Fälle
Laryngofissur mit Tumorentfernung	5 Fälle
Horizontalresektion	4 Fälle
Cordektomie	4 Fälle
Indirekte Tumorentfernung	3 Fälle

Tabelle 14 gibt eine Darstellung der Behandlungsmethoden in Abhängigkeit von Tumorlokalisation und Stadium.

Tabelle 14

Art der Behandlung in Abhängigkeit von Lokalisation und Stadium (N = 115)

Stadium	supraglottisch			glottisch			subglottisch	
	↓	Op.+ ↓	Rez. Bestr.	↓	Op.+ ↓	Rez. Bestr.	↓	Rez. Bestr.
I	3	3	-	8	3	7	-	-
II	6	9	1	9	11	11	-	1
III	-	2	4	3	5	1	1	-
IV	5	4	2	3	3	5	-	-
total	14	18	7	23	27	24	1	1

Im Stadium I wurden supraglottische sowie glottische Tumoren zu gleichen Teilen nur bestrahlt oder operiert und nachbestrahlt. Im Stadium II überwiegen bei den Karzinomen beider Lokalisationen die operative Behandlung mit nachfolgender Bestrahlung.

IV. ERGEBNISSE

Die kürzeste Nachuntersuchungszeit bei den Patienten, die an Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München bestrahlt wurden, beträgt 3 Jahre, die längste 6 1/2 Jahre. Aus den Ergebnissen der Nachuntersuchungen lassen sich folgende 3-Jahresheilungen in Abhängigkeit von Klassifikation und Lokalisation der Larynxtumoren ermittelt (s. Tabelle 15). Die Rezidivbehandlungen und die beiden subglottischen Tumoren werden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Nicht enthalten darin sind außerdem 5 Patienten, die ohne Nachweis eines Tumorrezidivs aus anderer Ursache verstorben sind:

2 Fälle mit supraglottischen Tumoren: 2 mal T_3N_0

3 Fälle mit glottischen Tumoren: T_2N_0 , T_3N_0 , $T_2N_1M_1$

Tabelle 15

3-Jahresheilungen der Larynxtumoren in Abhängigkeit
von Lokalisation und Klassifikation

TNM	supraglottisch	glottisch	Stadium
T_1N_0	4 (6)	14 (16)	I
T_2N_0	3 (4)	6 (8)	II
T_3N_0	5 (5)	5 (10)	
T_4N_0	2 (4)	-	
T_1N_1	-	1 (1)	III
T_2N_1	2 (2)	0 (3)	
T_3N_1	-	2 (4)	
T_4N_1	1 (3)	0 (1)	
T_1N_2	-	-	IV
T_2N_2	1 (3)	-	
T_3N_2	0 (2)	1 (3)	
T_4N_2	-	0 (1)	
$T_{1-4}N_{0-2}M_1$	0 (1)	-	
total	18 (30)	29 (47)	

In Abhängigkeit von den Stadien lassen sich folgende prozentuale 3-Jahresheilungsquoten errechnen (s. Tabelle 16).

Tabelle 16

Prozentuale 3-Jahresheilungen in Abhängigkeit
von Lokalisation und Stadium

Stadium	supraglottisch		glottisch	
	N	%	N	%
I	4 (6)	(66.6) ⁺)	14 (16)	87.5
II	10 (13)	77.0	11 (18)	61.1
III	2 (2)	(100.0)	3 (8)	(37.5)
IV	2 (9)	(22.2)	1 (5)	(20.0)
total	18 (30)	60.0	29 (47)	61.8

⁺) Bei einer Patientenzahl von weniger als 10 steht der Prozentwert in Klammern.

In Abhängigkeit von der Behandlungsmethode lauten die Heilungsquoten, wieder nach Lokalisation und Stadium unterteilt, unter Mitberücksichtigung der Tumorrezidiv-Behandlungen wie folgt:

Tabelle 17

3-Jahresheilungen der Larynx-Tumoren in Abhängigkeit von Lokalisation, Stadium und Therapie

Stadium	supraglottisch			glottisch		
	Bestr.	Op. + Bestr.	Bestr.+ Rez.	Bestr.	Op. + Bestr.	Bestr.+ Rez.
I	1 (3)	3 (3)	-	7 (8)	7 (8)	2 (7)
II	3 (5)	7 (8)	0 (1)	4 (9)	7 (9)	1 (11)
III	-	2 (2)	0 (4)	0 (3)	3 (5)	1 (1)
IV	0 (5)	2 (4)	1 (2)	0 (3)	1 (2)	2 (5)
total	4 (13)	14 (17)	1 (7)	11 (23)	18 (24)	6 (24)

Die supraglottischen Tumoren im Stadium I und II haben nach alleiniger Strahlentherapie, genauso wie die glottischen Tumoren im Stadium II, eine geringere 3-Jahresheilungschance als nach kombiniertem operativen und strahlentherapeutischen Vorgehen. Für die glottischen Karzinome im Stadium I scheinen alleinige Bestrahlung und kombinierte Therapie gleichwertig zu sein. Im Stadium III und IV konnte weder bei den glottischen noch bei den supraglottischen Tumoren durch eine alleinige Strahlenbehandlung eine 3-Jahresheilung erreicht werden. Nach kombinierter Behandlung wurde diese bei beiden Regionen in etwa der Hälfte der Fälle erzielt.

Die Strahlenbehandlung der Rezidive war weniger erfolgreich: Von 26 Einfachrezidiven verstarben 15, davon 3 nachweislich nach Tumoreinbruch in die großen Gefäße an den Folgen einer Arrosionsblutung; 7 Patienten leben tumor- und symptomfrei; von den verbleibenden 4 Patienten sind 1 erst durch eine nachfolgende Operation und 3 nach einer weiteren Rezidivbestrahlung tumorfrei; diese Fälle werden als Bestrahlungsmißerfolge gewertet und in der Tabelle unter den Verstorbenen geführt.

Von 6 Patienten mit Mehrfach-Rezidiven verstarben 5 am Tumor; 1 Patient überlebt bis jetzt 98 Monate, davon 56 Monate rezidivfrei nach der letzten Bestrahlung.

3-Jahresheilungen in Abhängigkeit von Dosis und Bestrahlungszeit

Von den 83 primär oder postoperativ bestrahlten Patienten wurden 61, die mit einheitlicher Tumordosis von 6000 R bestrahlt wurden, herausgegriffen. Von diesen erhielten 35 Patienten eine Dosis von 300 RHD in 2 Tagen und 26 eine Dosis von 400 RHD in 2 Tagen. Die 3-Jahresheilungen dieser Patienten werden in Tabelle 18 in Abhängigkeit von Lokalisation und Stadium dargestellt.

Tabelle 18

3-Jahresheilungen in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungszeit bei einer Tumordosis von 6000 R und einer Einzeldosis von 300 bzw. 400 R pro 2 dies
(N = 61)

a) supraglottische Tumoren

Stadium	300 RHD/2d		400 RHD/2d	
	59 Tg.	60 Tg.	41 Tg.	42 Tg.
I	1 (1)	-	1 (1)	2 (2)
II	4 (5)	1 (1)	2 (3)	1 (1)
III	1 (1)	-	-	-
IV	1 (3)	0 (1)	-	0 (1)
	7 (10)	1 (2)	3 (4)	3 (4)

b) glottische Tumoren

I	3 (3)	1 (2)	2 (2)	7 (8)
II	2 (6)	2 (5)	2 (3)	3 (4)
III	0 (2)	1 (1)	-	0 (1)
IV	1 (4)	-	-	-
total	13 (25)	5 (10)	7 (9)	13 (17)
	18 (35)		20 (26)	
	= 51,3 %		= 76,9 %	

Sowohl bei den supraglottischen wie bei den glottischen Tumoren läßt sich in den verschiedenen Stadien keine Verbesserung der Ergebnisse durch erhöhte Einzeldosis und verkürzte Gesamtbestrahlungszeit bei gleichbleibender Gesamttumordosis nachweisen (s. S. 34/35). Ursache hierfür kann jedoch die geringe Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen sein.

Insgesamt gesehen ist die Heilungsrate der Patienten, die mit 400 RHD in 2 Tagen bestrahlt wurden, mit 20 von 26 = 76,9 % höher als die der mit 300 RHD bestrahlten Patienten, 18 von 35 = 51,3 %. Unter Berücksichtigung der geringeren Patientenzahl in Stadium III und IV in der Gruppe mit 400 RHD/2d ist der genannte Unterschied nicht unbedingt richtungsweisend. Vergleicht man die Ergebnisse der I. und II. Stadien, so überleben nach 3 Jahren tumorfrei in der Gruppe 300 RHD 61 %, in der Gruppe 400 RHD an 2 Tagen 80 %.

In Anlehnung an Veröffentlichungen des Bayerischen Statistischen Landesamtes (65) wurde anhand der 3-Jahresheilungsquoten die Sterbewahrscheinlichkeit der behandelten Larynxmalignom-Patienten in Abhängigkeit von dem Lebensalter errechnet. Die Sterbewahrscheinlichkeit ist definiert als der Quotient aus Anzahl der Verstorbenen zur Anzahl der Überlebenden. Der Vergleich der errechneten Sterbewahrscheinlichkeiten in den angegebenen 5-Jahresgruppen mit denjenigen der männlichen bayerischen Bevölkerung in den entsprechenden Altersgruppen (errechnet für die Jahre 1960/62) ergibt für die an einem Larynxkarzinom erkrankten Patienten eine 60 (zwischen dem 51. - 55. Lebensjahr) bis etwa 20,0 (zwischen dem 71. - 75. Lebensjahr) mal größere Sterbewahrscheinlichkeit als für die männliche bayerische Bevölkerung allgemein. Tabelle 19 zeigt, daß der Unterschied in der Sterbewahrscheinlichkeit zwischen den behandelten Larynxtumor-Patienten und der männlichen bayerischen Bevölkerung allgemein mit dem Alter geringer wird.

Tabelle 19

Lebensalter Jahre	<u>Sterbewahrscheinlichkeit +)</u>	
	behandelte Larynxtumoren	• Männer Bayern 1960/62 (SWOBODA)
51 - 55	0.600	0.010
56 - 60	0.500	0.018
61 - 65	1.000	0.029
66 - 70	1.100	0.043
71 - 75	1.286	0.066

+) Sterbewahrscheinlichkeit = $\frac{\text{Anzahl der verstorbenen}}{\text{Anzahl der Überlebenden}}$

In Tabelle 20 sind die prozentualen Überlebensraten der behandelten Patienten mit Larynx Tumoren in Abhängigkeit von Lokalisation und Stadium nach 1, 2 und 3 Jahren Nachuntersuchungszeit aufgeführt. Die Ergebnisse sind den zu erwartenden prozentualen Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren eines 62jährigen Mannes der bayerischen Bevölkerung (errechnet nach 65) gegenübergestellt. Abbildungen 13, 14 und 15 stellen die Ergebnisse graphisch dar.

Tabelle 20

Prozentuale 1-, 2- und 3-Jahresüberlebensraten der behandelten Larynx Tumoren in Abhängigkeit von Lokalisation und Stadium

Stadium	1-Jahres- Überlebensrate		2-Jahres- Überlebensrate		3-Jahres- Überlebensrate	
	N	%	N	%	N	%
a) supraglottisch						
I	5 (6)	83.2	4 (6)	66.6	4 (6)	66.6
II	11 (13)	84.5	11 (13)	84.5	10 (13)	77.0
III	2 (2)	100.0	2 (2)	100.0	2 (2)	100.0
IV	4 (9)	44.4	3 (9)	33.3	2 (9)	22.2
total	22 (30)	73.3	26 (30)	66.6	18 (30)	60.0
b) glottisch						
I	15 (17)	93.8	15 (16)	93.8	14 (16)	87.5
II	14 (18)	77.8	11 (18)	61.1	11 (18)	61.1
III	5 (8)	62.3	3 (8)	37.5	3 (8)	37.5
IV	2 (5)	40.0	1 (5)	20.0	1 (5)	20.0
total	36 (47)	76.5	30 (47)	63.8	29 (47)	61.8
c) erwartete Überlebensraten +)						
	-	97.3	-	94.5	-	91.5

+) Errechnet nach Angaben des Bayerischen Statistischen Landesamtes (65) für einen 62 Jahre alten Mann.

Abb. 13

PROZENTUALE ÜBERLEBENS RATEN DER SUPRAGLOTTISCHEN
LARYNXTUMOREN IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN STADIEN
NACH 1, 2 UND 3 JAHREN.

Überlebens-
rate (%)

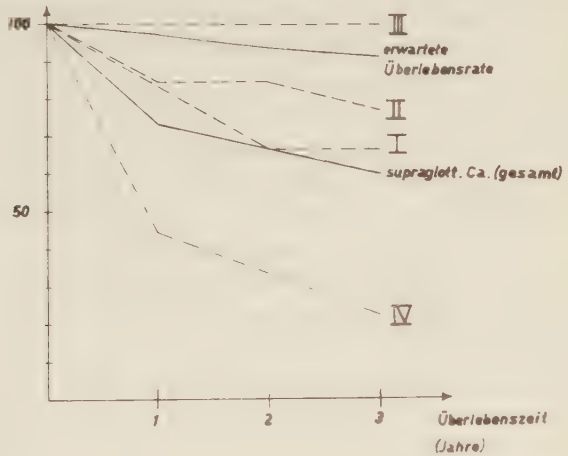
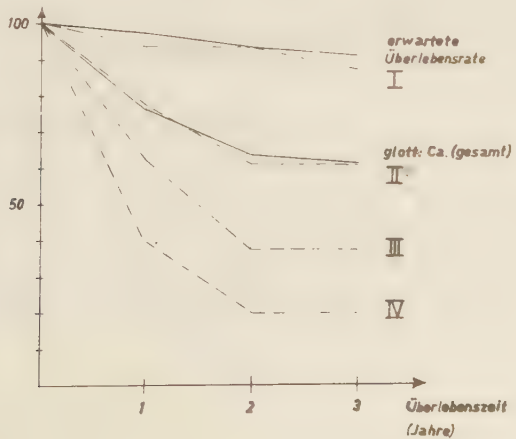


Abb. 14

PROZENTUALE ÜBERLEBENS RATEN DER GLOTTISCHEN
LARYNXTUMOREN IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN STADIEN
NACH 1, 2 UND 3 JAHREN.

Überlebens-
rate (%)



Bei den supraglottischen sowie den glottischen Tumoren muß berücksichtigt werden, daß der Fehler der kleinen Zahl den Aussagewert der prozentualen Überlebensraten einschränkt. Dieses wird vor allem im Stadium III der supraglottischen Tumoren deutlich; hier führt die Heilung von 2 Patienten zu einer Überlebensrate von 100 %, der Aussagewert ist gleich Null. Jedoch ist in fast allen Stadien bei beiden Tumorlokalisationen der regelmäßig steilere Abfall der prozentualen Überlebensrate während des ersten Jahres nach Behandlungsbeginn auffällig (s. Abb. 13 und 14). In den beiden folgenden Jahren verlaufen die Kurven durchschnittlich sehr viel flacher; die Patienten, die das erste Jahr nach der Bestrahlung überleben, haben also eine bereits sehr viel günstigere Lebenserwartung. Der Vergleich mit den zu erwartenden Überlebensraten der "Normalbevölkerung" fällt jedoch in jedem Fall ungünstig aus. Von einem wirklichen Heilerfolg läßt sich nur im Stadium I der glottischen Tumoren sprechen, in dem die prozentualen Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren bei relativ großer Zahl der behandelten Patienten nur geringfügig von den erwarteten Überlebensraten der "Normalbevölkerung" abweichen. Bei den graphischen Darstellungen wird, insbesondere bei den glottischen Tumoren, die progressive Verschlechterung der Lebenserwartung der Patienten mit Zunahme des Tumorstadiums deutlich.

Abb. 15

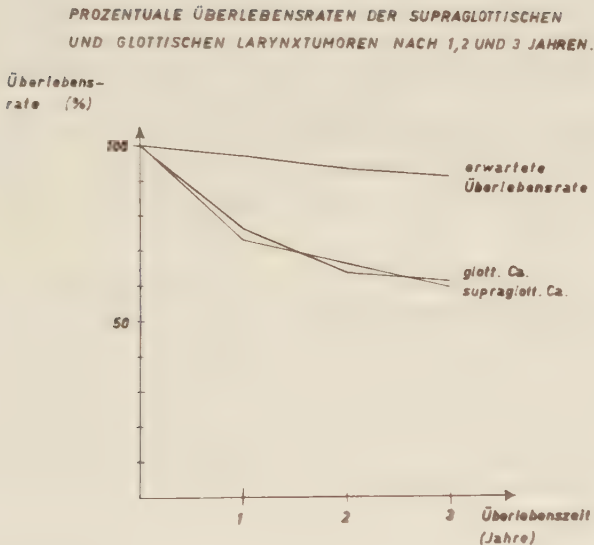


Abb. 15 macht deutlich, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen der Lebenserwartung bei einem glottischen und der bei einem supraglottischen Tumor bei diesem Patientengut nicht besteht. Die glottischen Tumoren haben in diesem Fall keine bessere Prognose als die supraglottischen.

Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung

Die Nebenwirkungen der Bestrahlung waren gering und führten kaum zu Komplikationen. Nur in einem Fall trat eine Strahlennekrose oberhalb des Tracheostomas auf. Rückenmarksschäden und Knorpelnekrosen konnten in keinem Fall nachgewiesen werden. Tabelle 15 zeigt die Häufigkeit einzelner Strahlenreak-

tionen; nach ihrem zeitlichen Auftreten wurden sie in Früh- oder Spätreaktionen und intermediär auftretende Reaktionen eingeteilt.

Tabelle 15

Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung (N = 115)

1. Frühreaktionen

Erythem	23
Feuchte Epitheliolyse	-
Trockene Epitheliolyse	26
Oedeme	6

2. Intermediäre Reaktionen

Pigmentation	35
Nekrose der Haut	1
Heiserkeit	18
Aphonie	1
Schluckbeschwerden	10
Geschmacksstörungen	2

3. Spätreaktionen

Indurationen	17
Knorpelnekrosen	-
Rückenmarksschäden	-

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Dieser Untersuchungsreihe liegt ein kleines, jedoch hinsichtlich Geschlechts- und Altersverteilung, Histologie und Tumorlokalisation homogenes und mit anderen Untersuchungen dieser Art vergleichbares Patientenkollektiv zugrunde. Zum Vergleich werden solche Untersuchungsreihen aus der Literatur hinzugezogen, deren Ergebnisse auf einer vergleichbaren Klassifikation und Stadieneinteilung beruhen. Andere Untersuchungen werden aus Gründen der Übersicht nicht berücksichtigt.

1) Geschlechtsverteilung

Mit 5.2 % weiblichen Patienten stimmt die Geschlechtsverteilung mit der anderer deutscher und amerikanischer Untersuchungsreihen (3, 8, 70) überein. Die Feststellung TASKINENS, daß das Larynxmalignom vornehmlich eine Erkrankung des männlichen Geschlechts ist, können wir auf Grund dieses Ergebnisses bestätigen.

2) Altersverteilung

Die absolute Altersverteilung ist homogen, annähernd normal verteilt. Das Häufigkeitsmaximum liegt im Intervall vom 60. - 69. Lebensjahr; gleiche Angaben machen u.a. HARRIS (1954) und WANG (27, 70). Wie bei TASKINEN und CODY (13, 66) liegen über 60 % der Patienten im Alter zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr.

Der Vergleich verschiedener Untersuchungsergebnisse setzt im folgenden eine gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Kollektive voraus.

3) Histopathologie

Die Malignome des Larynx sind in 82 - 98 % der Fälle Plattenepithelkarzinome (3, 53, 66). In unserer Untersuchungsreihe finden sich 95 % dieser histopathologischen Differen-

zierung. Wie von ACKERMAN und DEL ROGATO angegeben, gehen die differenzierten Plattenepithelkarzinome zumeist - in 46 von 65 Fällen - von dem Plattenepithel der Stimmbänder aus. Aus der regionären Verteilung der undifferenzierten Plattenepithelkarzinome der von uns untersuchten Patienten läßt sich nicht bestätigen, daß diese am häufigsten vom Vestibulum laryngis ausgehen (1). Supraglottisch finden sich 19 verhornte und 19 unverhornte Plattenepithelkarzinome.

4) Lokalisation

Bei Unterteilung der malignen Larynxtumoren nach ihrer Lokalisation sind die glottisch gelegenen Tumoren am häufigsten; eine Ausnahme stellen die Angaben spanischer Untersuchungsreihen dar (10). Auch unter den Tumoren dieser Patientengruppe ist die Anzahl der glottisch gelegenen Tumoren am größten: etwa $\frac{2}{3}$ (64.4 %) der Karzinome sind glottischen Ursprungs, etwa $\frac{1}{3}$ supraglottischen und 1.6 % gehen von der subglottischen Region aus. In Anlehnung an die Diskussion von MAC COMB über die glottischen Tumoren mit subglottischer Ausbreitung, die häufig als primär subglottisch diagnostiziert werden, sei darauf hingewiesen, daß 10 der glottischen Karzinome den subglottischen Raum infiltriert hatten. In Bezug auf das Alter der Patienten sind die Tumoren der glottischen sowie der supraglottischen Region gleich verteilt.

5) Lymphknotenmetastasierung

Entsprechend dem Lymphabflußgebiet ist die Lymphknotenbeteiligung am häufigsten bei den supraglottischen Karzinomen: 43.6 % bei 39 Patienten. Gleiches geht aus anderen Untersuchungen hervor (44, 48, 67). Die Metastasierungsfrequenz der glottischen Karzinome liegt bei 27.7 % und ist im Vergleich zu Angaben von PIETRANTONI, OESER und SMITH ungewöhnlich hoch. Gleiches zeigt sich bei dem Vergleich mit Ergebnissen von CAULK, HEISE et alii und TASKINEN; die Lymphknotenbeteiligung der glottischen Tumoren unserer Untersuchungsreihe liegt um

etwa 9 - 18 % höher als die der anderen Untersuchungen. Angaben über Gründe dieser relativ hohen Metastasierungsfrequenz zu machen, ist schwierig. Neben einer relativ späten Erkennung des Larynxmalignoms bei wenig auffälligen Symptomen und einer relativen Indolenz der Patienten, die sie erst im fortgeschrittenen Tumorstadium zur ärztlichen Untersuchung kommen läßt, könnte der Tastbefund, der allein über die Diagnose "Lymphknotenmetastasen" entscheidet, angeführt werden. Bei palpatorischer Untersuchung kann ohne histologische Klärung nicht zwischen entzündlicher und tumoröser Lymphknotenbeteiligung unterschieden werden. Ferner kann es sich bei den zur Bestrahlung überwiesenen Patienten um eine negative Auslese handeln.

6) Vergleich der prozentualen Larynxmalignomverteilung verschiedener Untersuchungsreihen

Der Vergleich der prozentualen Malignomverteilung in Abhängigkeit von Tumorlokalisation und Stadien mit den Ergebnissen von SMITH, CAULK und TASKINEN zeigt die relativ hohe Anzahl von Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumoren und Lymphknotenbeteiligung in dieser Untersuchungsreihe; gleiches zeigte bereits die relativ hohe Metastasierungsfrequenz. Wiederum ist besonders die relativ große Anzahl fortgeschrittener Stadien unter den glottischen Tumoren auffällig; der prozentuale Patientenanteil (s. Tabelle 21) im Stadium IV liegt mit 14,8 % noch um etwa 50 % höher als bei HEISE et alii, der unter den zu diesem Vergleich herangezogenen Untersuchungsreihen die höchste Patientenrate in den hohen Stadien angibt. Andererseits ist somit der prozentuale Patientenanteil in den niedrigen Stadien unserer Untersuchungsreihe relativ geringer als in den Vergleichsuntersuchungen, insbesondere der Anteil an glottischen Tumoren im Stadium I von 31.1 %.

Tabelle 21

Prozentuale Verteilung der Patienten in Abhängigkeit von Lokalisation und Stadium

Stadium	SMITH 1961	CAULK 1966	TASKINEN 1966	RIEDER- INSTITUT 1967	HEISE +) 1966
---------	---------------	---------------	------------------	-----------------------------	------------------

supraglottisch

I	12.0	18.0	8.0	20.0	-
II	27.0	61.0	63.0	43.3	-
III	5.0	4.0	6.2	6.7	-
IV	56.0	17.0	22.0	30.0	-

100.0

glottisch

I	56.0	72.0	51.8	34.0	30.6
II	35.0	26.0	40.0	38.3	51.1
III	9.0	1.6	3.2	17.0	11.0
IV	0.0	0.0	5.0	10.7	7.3
				100.0	

+) Ein Vergleich mit den Daten von HEISE und BAYLIS war nur bei den glottischen Tumoren möglich.

(Die subglottische Region wurde wegen der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt).

Das Ergebnis TASKINENS, der nachwies, daß die Anzahl der Patienten älterer Jahrgänge im Stadium III und IV relativ größer ist (s. S. 55), kann nicht bestätigt werden.

7) Heilungsergebnisse

Die Unterteilung der Larynxmalignome nach ihrem anatomischen Ursprung in 3 Regionen wurde aus Gründen der unterschiedlichen Kurabilität der Tumoren in Abhängigkeit von Lokalisation vorgenommen. Die höhere Heilungschance der glottischen Karzinome im Vergleich zu derjenigen der Tumoren supra- und subglottischen Ursprungs (3, 8, 69) kann jedoch aus unseren Untersuchungsergebnissen kaum abgelesen werden.

Die 3-Jahresheilungsquote der glottischen Karzinome liegt kaum höher als die der supraglottischen Tumoren (61.8 % zu 60.0 %). Erst die Unterteilung der Tumoren nach Stadien läßt Heilungsunterschiede in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation erkennen (s. S. 58). Im Stadium I liegt die 3-Jahresheilungsrate der glottischen Tumoren mit 87.5 % höher als die der supraglottischen, 66.6 %. Im Stadium II liegt die Heilungsrate der supraglottischen Tumoren jedoch höher. Diese Verschiebung der Relation ist bei kleinem Gesamtkollektiv wahrscheinlich zufallsbedingt.

Mit kombiniert chirurgisch-radiologischer Behandlung konnte im Stadium III und IV bei beiden Lokalisationen noch eine 20 - 30%ige 3-Jahresheilung erreicht werden (Stadium III der supraglottischen Tumoren kann wegen der geringen Zahl der Fälle nicht berücksichtigt werden). Auch aus den Heilungsergebnissen der Spätstadien sind Unterschiede in der Kurabilität in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation an unserem Krankengut nicht abzulesen.

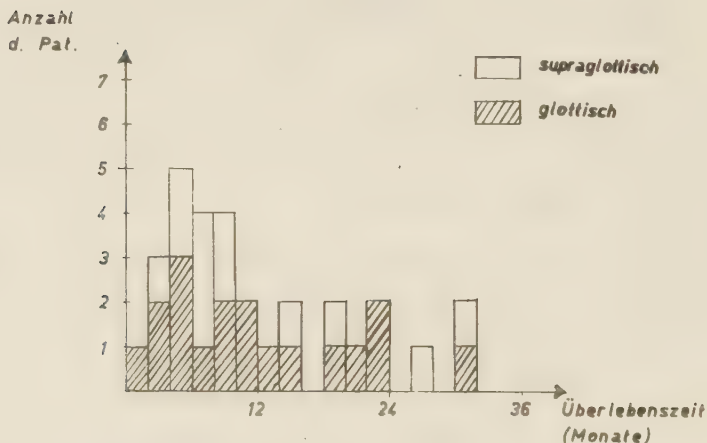
Rezidivbehandlungen: Von 26 behandelten Patienten mit Einfachrezidiven sind 7 drei Jahre nach der radiologischen Behandlung tumorfrei, von 7 Patienten mit Mehrfachrezidiven überlebte nur 1 Patient, 98 Monate nach der letzten Bestrahlung. Vergleichbare Ergebnisse anderer Untersuchungen sind uns nicht bekannt.

Statistik: Die Sterbequote der behandelten Larynxmalignompatienten zeigt in Abhängigkeit von der Zeit nach Beginn der

Strahlenbehandlung einen deutlichen Anstieg bis zum 6. Monat, fällt dann langsam ab und ist nach 32 Monaten gleich Null. Gleiches gilt mit geringen Abweichungen auch bei Unterteilung der Tumoren nach ihrer Lokalisation für die supraglottische und glottische Tumorguppe (siehe Abb. 16).

Abb. 16

ANZAHL DER BEHANDLUNGSMISSERFOLGE IN
ABHÄNGIGKEIT VON DER ZEIT NACH BEGINN
DER STRAHLENBEHANDLUNG (N = 30)



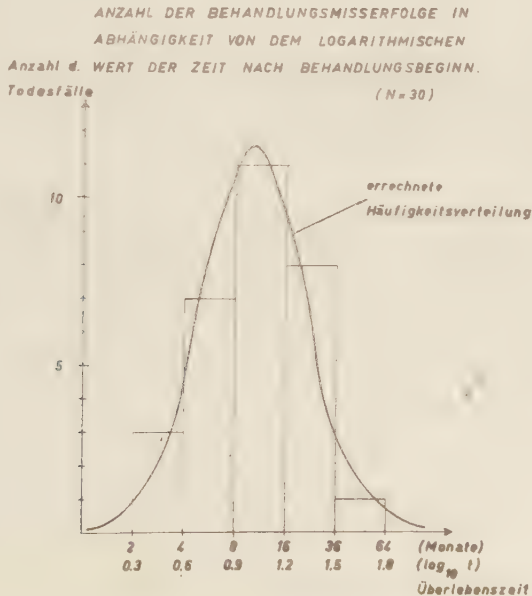
Eine Angabe über die zeitliche Verteilung der Behandlungsmißeerfolge innerhalb der einzelnen Stadien kann wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht gemacht werden.

Die Abbildung 17 zeigt die zeitliche Häufigkeitsverteilung der Behandlungsmißeerfolge nach logarithmischer Transformation des Zeitwertes. Die unsymmetrische Verteilung ist in eine annähernd symmetrische Normalverteilung transformiert. Mit Hilfe des χ^2 -Testes konnte nachgewiesen werden, daß die Häufig-

keitsverteilung der Todesfälle in Abhängigkeit von der Zeit in dieser Untersuchungsreihe mit 77%iger Wahrscheinlichkeit normal verteilt ist; die Zufälligkeit dieser Stichprobe ist somit anzunehmen. BOAG u.a. unterstreicht die Bedeutung einer derartigen logarithmischen Normalverteilung der Behandlungsmißerfolge für Untersuchungsreihen dieser Art (7); nur unter der Voraussetzung, daß die Behandlungsmißerfolge verschiedener Untersuchungsreihen mit hoher Wahrscheinlichkeit zeitlich logarithmisch normal verteilt sind, können die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihen untereinander verglichen werden.

Von der Möglichkeit nach einer von BOAG ausgearbeiteten Methode (7), aus errechneten 3-Jahresheilungsquoten erwartete 5-Jahresheilungsquoten zu berechnen, verzichten wir in dieser Untersuchungsreihe, da innerhalb der einzelnen Gruppen bei Unterteilung nach Tumorklassifikation und Stadien die Zahl der Fälle zu klein ist und somit die starke Zunahme der Standardabweichung den Aussagewert der erwarteten 5-Jahresheilungsquoten so stark einschränkt, daß das Verfahren in diesem speziellen Fall sinnlos wird.

Abb. 17



A. Vergleich von Heilungsquoten primär radiologisch behandel- ter Larynxmalignompatienten

Tabelle 22 vergleicht die 3-Jahresheilungsraten der primär radiologisch behandelten Patienten dieser Untersuchungsreihe mit denjenigen von CAULK (1966) in Abhängigkeit von Tumorlokalisation und Stadien. Die Stadieneinteilung erfolgte in beiden Untersuchungen nach den Vorschlägen des American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting (1962). Der Vergleichstatistik liegen die Untersuchungen von 202 Patienten zugrunde, die zwischen 1932 und 1964 primär mit Röntgenstrahlen behandelt wurden, zwischen 1932 und 1958 mit konventioneller, zwischen 1958 und 1964 mit ultraharter Strahlung. In der Aufstellung sind 28 Fälle enthalten, die später nachoperiert werden mußten (12).

Zu bemerken ist, daß die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Untersuchung bei differenzierter Unterteilung der Tumoren und ihrer Behandlung durch die geringe Anzahl der Fälle in den Stadien (immer unter 10) sehr eingeschränkt ist.

Tabelle 22

Vergleich der 3-Jahresheilungsquoten (%) der primär bestrahl-
ten Patienten mit den 3- und 5-Jahresheilungsquoten der Un-
tersuchungen von CAULK

Stad.	supraglottisch			glottisch		
	Rieder- Institut 1967	C A U L K 3-J.- 5-J.- Quoten		Rieder- Institut 1967	C A U L K 3-J.- 5-J.- Quoten	
I	(33.3) ⁺	73.3	64.0	(87.4)	83.0	80.0
II	(60.0)	40.0	36.0	(44.4)	34.0	28.0
III	-	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
IV	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

⁺) Bei einer Anzahl von Patienten geringer als 10 steht die Heilungsquote in Klammern.

Eine höhere 3-Jahresheilungsquote ist für diese Untersuchungsreihe nur im Stadium II der supraglottischen und glottischen Tumoren nachweisbar. In beiden Untersuchungsreihen konnte bei alleiniger Strahlenbehandlung im Stadium III und IV der supraglottischen und glottischen Tumoren keine Heilung erzielt werden. Diese Ergebnisse entsprechen der häufig geäußerten Ansicht, daß eine radiologische Behandlung allein bei Larynxmalignomen des Stadiums III und IV keine günstigen Heilungsergebnisse erzielen kann (2, 34, 52, 68, 69). In den fortgeschrittenen Stadien gilt die Kombination von radiologischer und operativer Therapie als Methode der Wahl (2, 68). Im Stadium I, evtl. auch noch II, leisten jedoch Operation oder Bestrahlung etwa gleich viel.

B. Vergleich von Heilungsquoten nach Behandlung mit konventioneller Röntgenstrahlung und ultraharter Bremsstrahlung

Tabelle 23 vergleicht unsere Behandlungsergebnisse nach alleiniger Bestrahlung nach 3 Jahren mit den 5-Jahresheilungsergebnissen von TASKINEN, der mit konventionellen Röntgenstrahlen von 190 kV Energie bestrahlte. (Die von TASKINEN verwandte Stadieneinteilung wurde nach den Vorschlägen des American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting, s.S.21, abgewandelt.) Unter Berücksichtigung der kürzeren Beobachtungszeit unserer Patienten und der kleinen Zahl ist, wie auch andere Autoren zeigen konnten, eine Verbesserung der Heilungsquoten durch Verwendung von ultraharten Strahlen nicht nachweisbar (70, 71). Die Vorteile bei der Verwendung ultraharter Bremsstrahlung liegen auch bei unserer Bestrahlungsmethode (physikalische Vorteile) in den geringen Nebenwirkungen und damit in der besseren allgemeinen Verträglichkeit (s. weiter unten).

Tabelle 23

Vergleich der 3-Jahresheilungsquoten der primär mit ultraharter Bremsstrahlung behandelten Larynxtumoren mit den 5-Jahresheilungsquoten konventionell (190 kV) bestrahlter Patienten

Stadium	supraglottisch		glottisch	
	TASKINEN ¹⁾ 1966	Rieder- Institut 1967	TASKINEN ¹⁾ 1966	Rieder- Institut 1967
I	(90.0)	(33.3)	100.0	(87.4)
II	48.0	(60.0)	50.0	(44.4)
III	(7.0)	-	(100.0)	(0.0)
IV	0.0	(0.0)	(0.0)	(0.0)

¹⁾ In den Ergebnissen von TASKINEN sind 17 Rezidivfälle (bei 94 Patienten), die später weiter behandelt werden mußten, enthalten.

4. Vergleich von Heilungsquoten verschiedener Untersuchungsreihen mit unterschiedlich behandelten Larynxtumoren

Tabelle 24 gibt eine Übersicht über die Behandlungsergebnisse verschiedener Untersuchungsreihen in Abhängigkeit von Lokalisation und Stadien. Statistisch exakte Vergleiche lassen sich schwer durchführen, da die Untersuchungsreihen nach Art der Behandlung, relativer Stadienverteilung (s.S. 70), Berechnungsgrundlage der Heilungserfolge (z.B. mit Berücksichtigung von Rezidivfällen oder nicht) große Unterschiede aufweisen. Allgemein kann gesagt werden, daß die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe in Größenordnungen liegen, die sie mit anderen Untersuchungen vergleichbar machen, wobei der Unterschiede zwischen 3- und 5-Jahresquoten jedoch immer zu berücksichtigen bleibt. Bemerkenswert ist, daß mit der hier beschriebenen Strahlenbehandlung in Kombination mit einer Operation im Stadium III und IV sowohl der glottischen wie auch der supraglottischen Karzinome eine 3-Jahresheilungsrate von etwa 20 bis 30 % erzielt wurde.

Behandlungsergebnisse verschiedener Untersuchungs-
reihen in Abhängigkeit von Lokalisation u. Stadium

Stadium	SMITH 1961		CAULK 1966		TASKINEN 1966		Bieder- Institut 1967		HEISE 1966	
	N	5-J.- Quote	N	5-J.- Quote	N	5-J.- Quote	N	3-J.- Quote	N	5-J.- Quote
supraglottisch										
I	6	(83.0)	11	64.0	9	(90.0)	6	(66.6)	-	-
II	16	57.0	36	36.0	72	48.0	13	77.0	-	-
III	3	(33.0)	2	(0.0)	7	(7.0)	2	(100.0)	-	-
IV	32	0.0	10	0.0	25	0.0	9	(22.2)	-	-
total	57		59		113		30	60.0	-	-
glottisch										
I	26	88.0	98	80.0	31	100.0	16	87.5	50	64.0
II	16	37.0	36	28.0	24	50.0	18	61.1	83	44.0
III	4	(25.0)	2	(0.0)	2	(100.0)	8	(37.5)	18	17.0
IV	-	-	-	-	3	(0.0)	5	(20.0)	12	0.0
total	46		136		60		47	61.8	163	

Bemerkungen:

1)

SMITH et alii: Enthalten sind Fälle, die mit a) "radiation", b) "radiation and surgery" und c) "surgery and radiation" behandelt wurden. Im Stadium IV wurde nicht mehr nach Therapie unterschieden. "Lost"-Fälle, an anderer Ursache Verstorbene und nur 3 Jahre beobachtete Patienten sind nicht berücksichtigt.

2)

CAULK: Statistik enthält nur primär mit Röntgenstrahlen behandelte Patienten von 1933 bis 1958 konventionell bestrahlt, 1958 bis 1964 unter Verwendung von ultraharter Strahlung. 28 später operierte Fälle sind in der Statistik enthalten. Die Untergruppe T_4N_1 wurde in diesem Vergleich zu Stadium IV gerechnet.

3)

TASKINEN et alii: Patienten wurden mit 190 kV-Röntgenstrahlen behandelt, Bestrahlung von 2 seitlichen Feldern, Herddosis 5000 - 5500 R in 28 bis 35 Tagen, meistens 24 - 26 Fraktionen. 17 später weiter behandelte Rezidivfälle sind in der Statistik enthalten. Die fixierten Lymphknoten-Metastasen wurden noch in einseitige = N_1 und in beidseitige = N_2 unterschieden. Die von TASKINEN et alii benutzte Stadieneinteilung wurde für diese Vergleichsstatistik verändert.

4)

Kieder-Institut: 17 MeV-Röntgenstrahlen, Bestrahlung von 2 seitlichen Feldern als Primärbehandlung oder in Kombination mit Op. als Nachbestrahlung. Später notwendig werdende Rezidivbehandlungen sind in der Statistik nicht enthalten, genauso wie 5 an anderer Ursache verstorbene Patienten.

5)

HEISE et alii: Nur primär zwischen 1945 und 1954 strahlenbehandelte Patienten.

8) Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung

In der Nachuntersuchungszeit konnte bei keinem der bestrahlten Larynx tumor-Patienten eine Rückenmarksschädigung oder eine Knorpelnekrose festgestellt werden. Die beschriebenen Rückenmarksschäden nach Bestrahlung stellen eine erhebliche Gefahr dar. Die beschriebenen Fälle (3 a) traten unseres Wissens alle nach konventioneller Bestrahlungsmethode auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren gering (s.S. 66) und rechtfertigen den vermehrten physikalischen und materiellen Auf-

wand dieser Behandlungsmethode im Hinblick auf die bessere subjektive und objektive Verträglichkeit für den Patienten.

9) Vergleich von "Sterbewahrscheinlichkeit" und Überlebenswahrscheinlichkeit der behandelten Patienten mit denen der bayerischen Bevölkerung.

Vergleicht man die "Sterbewahrscheinlichkeit" der behandelten Patienten mit derjenigen der Normalbevölkerung Bayerns in Abhängigkeit vom Alter (65), so ist die der Larynxtumorpatienten um das etwa 20- bis 60fache (s. S. 61) geringer. Der Vergleich der 3jährigen Überlebenswahrscheinlichkeit ergibt ähnlich hohe Unterschiede. Die 3jährige Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit glottischen Tumoren beträgt 61.8 % und die der Patienten mit supraglottischen Tumoren 60.0 % im Gegensatz zu der erwarteten Überlebenswahrscheinlichkeit für einen 62jährigen Mann (Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs) in Bayern von 91.5 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt also um 66 % der gleichaltrigen "Normalbevölkerung". Unter diesem Gesichtspunkt können die Heilungserfolge nicht als befriedigend bezeichnet werden. Dieses gilt besonders für die supraglottischen und glottischen Tumoren der Stadien II - IV. Nur im Stadium I der glottischen Larynxmalignome konnte eine posttherapeutische Überlebenswahrscheinlichkeit erzielt werden, die der der gleichaltrigen "Normalbevölkerung" gleichzusetzen ist. Mit Fortschreiten des Tumorstadiums nimmt die Überlebensrate deutlich progressiv ab (s. S. 62/63). Ähnliches konnte auch CAULK nachweisen (12).

10) Abhängigkeit der Heilungsquote von Dosis und Gesamtbestrahlungszeit

HUG und KNAUER konnten zeigen, daß die Heilungsquoten bestrahlter Patienten bei verkürzter Gesamtbestrahlungszeit und genügend hoher Dosis günstiger sind als bei relativ langer Gesamtbestrahlungszeit, da es im letztgenannten Fall zu

einer Wirkungsminde- rung der applizierten Gesamtdosis durch Erholungsvorgänge kommt. Eine derartige Minderung der therapeutischen Strahlenwirkung bzw. der Heilungsergebnisse läßt sich bei Verlängerung der Gesamtbestrahlungszeit anhand unserer Untersuchungen nicht sicher nachweisen (s.S. 60). Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Anzahl der Fälle innerhalb der einzelnen Gruppen wiederum sehr gering und die Aussagekraft somit eingeschränkt ist.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen von SCHUMACHER über die Erhöhung der Einzeldosis bei fraktionierter Bestrahlung ist bemerkenswert, daß die Heilungsquoten bei den mit 400 RHD in 2 Tagen bestrahlten Patienten höher liegen als bei denen, die mit 300 RHD in 2 Tagen bestrahlt wurden. SCHUMACHER diskutiert eine Einzeldosiserhöhung bei gleichzeitiger Verlängerung der bestrahlungsfreien Intervalle (61).

11) Schlußfolgerung

Da die relativ geringe Lebenserwartung der bestrahlten Patienten nicht auf komplizierende Begleiterkrankungen zurückgeführt werden kann - alle Patienten starben nachweislich an den Folgen des Larynxmalignoms; 5 aus anderer Ursache verstorbene Patienten sind in den Heilungsquoten nicht berücksichtigt worden -, muß man annehmen, daß die verkürzte Lebenserwartung mittelbar oder unmittelbar durch das Tumorleiden bedingt ist.

Folgende Punkte sollten weiterhin bei dem Versuch im Vordergrund stehen, für die an einem Larynxmalignom erkrankten Patienten bessere Heilungsaussichten zu erzielen:

- a) Frühzeitigeres Erkennen der Larynxmalignome
- b) Verbesserung der radiologischen Technik, wie wir es mit der Anwendung unserer Moulagenteknik und ultraharter Bremsstrahlung versucht haben
- c) Erzielung einer kumuliert wirksamen kurativen Dosis

im Sinne von HUG (32, 33, 28, 60, 61)

- d) Sinnvolle Kombination von radiologischer und operativer Behandlung insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren (2, 63, 68, 69). Die stark verminderten Nebenwirkungen der Strahlenbehandlung bei der Verwendung von ultraharter Strahlung erleichtern die Kombination beider Behandlungsarten.

Auch sollte bei dem Vergleich verschiedener Untersuchungsreihen die Homogenität der Patientenkollektive nach Alter, Geschlechtsverteilung, Histologie und prozentualer Verteilung der Tumorlokalisationen sowie die Gleichartigkeit der zugrunde gelegten Stadieneinteilung Voraussetzung sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Von Anfang 1960 bis Anfang 1965 wurden an Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München (Rieder-Institut) 115 Patienten mit malignen Larynxtumoren (95 % Plattenepithelkarzinome) primär und sekundär oder postoperativ mit ultraharten 17 MeV Bremsstrahlen von 2 seitlichen Feldern unter Verwendung einer Moulage bestrahlt; bei 32 der Patienten handelte es sich um Tumorrezidivbehandlungen. Die Bestrahlungsart bietet den Vorteil einer homogenen Dosisverteilung mit steilem Dosisabfall im Randgebiet, geringer Volumenbelastung des Körpers und somit reduzierter Nebenwirkungen.

In Geschlechts- und Altersverteilung sowie histologischem Bild der Tumoren entspricht unser Untersuchungskollektiv den mitgeteilten Erfahrungen. Unter den 83 Primärtumor-Behandlungen, bei Unterteilung nach Tumorlokalisation, konnte im Stadium I der supraglottischen Tumoren eine 3-Jahresheilungsrate von 66.6 %, im Stadium II von 77.0 %, im Stadium III von 100.0 % (2 Fälle) und im Stadium IV von 30.0 %, ins-

gesamt bei 30 Fällen von 60.0 % erzielt werden. Bei den glottischen Tumoren sind es 87.5 % im Stadium I, 61.1 % im Stadium II, 37.5 % im Stadium III und 20.0 % im Stadium IV, insgesamt 61.8 % bei 47 Patienten. Ein Patient mit einem subglottischen Larynxtumor im Stadium III konnte nicht geheilt werden. Von 32 Rezidivfällen leben 7 nach 3 Jahren tumor- und symptomfrei.

Der Vergleich der Heilungserfolge nach primärer Bestrahlung und nach kombiniert operativ-radiologischer Behandlung ergibt:

1. im Stadium I der glottischen Karzinome gleiche Heilungsraten für radiologische und chirurgische Behandlung,
2. für die übrigen Stadien der supraglottischen und glottischen Tumoren bessere Heilungserfolge nach kombiniert operativ-radiologischer Behandlung als nach alleiniger Bestrahlung.

Der Sterbewahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter und der 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der behandelten Patienten werden gleiche Angaben aus der Bevölkerungsstatistik Bayerns von 1960/62 gegenübergestellt:

Die Sterbewahrscheinlichkeit der behandelten Patienten liegt um etwa das 20- (in den hohen Altersgruppen) bis 60fache (in den jüngeren Altersgruppen) höher;

die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der supraglottischen Tumoren von 60.0 % und der glottischen Tumoren von 61.8 % steht eine erwartete Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren von 91.5 % gegenüber (errechnet für einen 62jährigen Mann, mittleres Alter, unseres Patientenkollektivs).

Nur im Stadium I der glottischen Larynxtumoren ist die posttherapeutische Überlebenswahrscheinlichkeit etwa genauso groß wie die der gleichaltrigen "Normalbevölkerung". Unter diesem

Aspekt sind die Heilungsergebnisse also nicht befriedigend. Die Ergebnisse vergleichbarer Untersuchungsreihen liegen jedoch in gleichen Größenordnungen.

Diskutiert werden die 3-Jahresheilungserfolge in Abhängigkeit von der Höhe der Einzeldosis und der Länge der Gesamtbestrahlungszeit, die zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen könnten.

Insgesamt gesehen liegt der wesentliche Vorteil der angewandten Behandlungsart in der besseren allgemeinen Verträglichkeit und in der Schonung des gesunden Gewebes (nachweislich keine Knorpelnekrose). Durch exakte Feldeinstellung kann das Rückenmark maximal geschont werden (keine Rückenmarksschädigung).

Die Bestrahlungsart bietet die Möglichkeit, nach primärer Bestrahlung, die unter dem Gesichtspunkt der Funktionserhaltung des Larynx häufiger durchgeführt werden könnte, bei Tumorrezidiv oder Strahlenresistenz des Tumors eine Operation anzuschliessen.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr.med. H.v.Braunbehrens für die freundliche Übernahme des Korreferates, die Erlaubnis zur Einsicht in die Krankengeschichten und die Möglichkeit der Nachuntersuchung der Patienten danken. Herrn Professor Dr.med. F.E.Stieve danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die bereitwillige Unterstützung sowie für die Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit. Herrn Dr.med.H.G.Heinze schulde ich für manche wissenschaftliche Anregung und seine Unterstützung in technischen Fragen besonderen Dank.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ACKERMAN, L.V., DEL REGATO, J.A.:
Cancer-diagnosis, treatment and prognosis.
The C.V.Mosby Company, Saint Louis 1962,
429-461 (Carcinoma of the endolarynx)
- 2) AHLBOM, H.E.: Die Resultate der Strahlenbehandlung von endolaryngealen Karzinomen am Radium-Hemmet, Stockholm, von 1930 - 1939.
Acta radiolog. 22 (1941) 539-546
- 3) ARNDT, J.: Zur Prognose und Therapie der inneren Larynx-tumoren.
Strahlentherapie 122 (1963) 27-36
- 3a) BALDUS, S.: Über Spätschäden am Rückenmark nach Bestrahlung von Tumoren in Kopf- und Halsbereich.
Z.Laryng.Rhinol. 45 (1966) 123-129
- 4) BARTA, M.: Zur Diagnose der Geschwülste der Halsgegend mittels Pneumocollum.
Fortschr.Röntgenstr. 102 (1965) 523-531
- 5) BLÜMLEIN, H.: Zur Frage der Häufigkeit des Kehlkopfkrebsses.
Z.Laryng.Rhinol. 35 (1956) 267-270
- 6) BLÜMLEIN, H., SCHMIDT H.:
Die Geschlechtsdifferenz der Kehlkopf- und Lungenkarzinome.
Z.Laryng.Rhinol. 40 (1961) 639-644
- 7) BOAG, J.W.: The presentation and analysis of the results of radiotherapy.
Brit.J.Radiolog. 21 (1948) 128-138, 189-203
- 8) BOHNDORF, W., DICKHAEUSER, K.:
Zur Problematik der Strahlentherapie oder Operation beim Larynx-Karzinom seit Einführung der Telekobaltstrahlen.
Deutscher Röntgenkongreß 1966, Teil B: 105-111, Urban-Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1967
- 9) CANTRILL, S.T.: Radiation therapy in cancer of the larynx.
A review.
Am.J.Roentgenol. 81 (1959) 456-474

- 10) CARDESA-G., A.: Estudio comparativo Anatomoclinico, histopatologico a histoquimico de los epitelomas laringeos y su relacion con el pronostico.
Dissertation - im Druck
- 11) CAULK, R.M.: Tomography od the larynx.
Am.J.Roentgnol. 46 (1941) 1-10
- 12) CAULK, R.M.: End results of radiotherapy in laryngeal cancer based upon clinical staging by the T.N.M.system.
Am.J.Radiol. 96 (1966) 588-592
- 13) CODY, C.C.: Treatment of carcinoma of the larynx: a statistical study of results.
Laryngoscope 59 (1949) 621-638
- 14) CORNING, H.K.: Lehrbuch der topographischen Anatomie.
Minchen 1942 (20.-22.Aufl.) 201-211
- 15) COUTARD, H.: Roentgen therapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926.
Am.J.Roentgenol. 28 (1932) 313-331
- 16) COUTARD, H., BACLESSE, F.:
Roentgen diagnosis during the course of roentgen therapy of epitheliomas of the larynx and hypopharynx.
Am.J.Roentgenol. 28 (1932) 292-331
- 17) CUTLER, M.: Cancer of the larynx: Five years results of Radiotherapy.
Radiology 51 (1948) 509-520
- 18) DITTRICH, W. in: Die Supervolttherapie.
Hrsg. Becher, J., Schubert, G.
Thieme Verlag, Stuttgart 1961, 111-172
- 19) ELKIND, M.M., SUTTON, H.:
Radiation responses of mammalian cells in culture.
Radiation Research, 13 (1960) 556-563
- 20) FINZI, N.S., HARMER, D.:
Die Radionbehandlung des primären Kehlkopfkarcinoms.
Strahlentherapie 32 (1929) 81-90

- 21) FLETSCHER, G.H., KLEIN, R.:
Dose-time-volume relationship in squamous-cell carcinoma of the larynx.
Radiology 82 (1964) 1032-1041
- 22) FLIEDNER, T.N. in: Die Supervolttherapie.
Hrsg. Becher, J., Schubert, G.
Thieme Verlag, Stuttgart 1961, 209-222
- 23) GAUWERKY, F.: Klinische, biologische und physikalische Gesichtspunkte für die Erarbeitung eines Bestrahlungsplanes.
Deutscher Röntgenkongreß 1964, Teil B, 191-206.
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin 1965
- 24) GRAY, H.L.: Radiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy.
Am.J.Roentgenol. 85 (1961) 803-815
- 25) HAFFERL, A.: Lehrbuch der topographischen Anatomie, 2.Aufl.
Springer-Verlag 1957, Berlin-Göttingen-Heidelberg
- 26) HARRIS, W., KRAMER, R., SILVERSTONE, S.M.:
Roentgen therapy for carcinoma of larynx.
Radiology 51 (1948) 708-718
- 27) HARRIS, W., SILVERSTONE, S.M., KRAMER, R.:
Roentgen therapy for cancer of the larynx and laryngopharynx.
Am.J.Roentgenol. 71 (1954) 813-825
- 28) HEISE, H., BAYLIS, P.:
Clinical staging in cancer of the larynx.
A report on 788 cases using the American Joint Committees method of stage classification.
J.Nat.Cancer Institut 36 (1966) 45-52
- 29) HÖHNE, G., HENKE, H. in: Die Supervolttherapie.
Hrsg. Becher, J., Schubert, G.
Thieme Verlag, Stuttgart 1961, 172-183
- 30) HOLTZ, S., POWERS, W.E., MCGAVRAN, M., OGURA, J.:
Contrast examination of the larynx and pharynx (glottic, infraglottic and transglottic tumors).
Am.J.Roentgenol. 89 (1963) 10-28

- 31) HOLSTI, L.R.: Split-course megavoltage radiotherapy one year follow up.
Br.J.Radiol. 39 (1966) 332-337
- 32) HUG, O., KELLERER, A., ZUPPINGER, A.:
"Der Zeitfaktor" in
Handbuch der mediz.Radiologie, Bd.II/1
Herausg. von L.Diethelm et alii,
Springer, Berlin 1966, 271-354
- 33) HUG, O.: Strahlenbiologische Beiträge zur Therapie maligner Geschwülste.
Z.Laryng.Rhinol. 46 (1967) 324-337
- 34) JACOBSSON, F.: Teleradium treatment of laryngeal carcinoma at radiumhemmet, Stockholm.
Acta radiolog. 38 (1952) 143-163
- 35) KÄRCHER, K.H. in: Die Supervolttherapie.
Hrsg. Becher, J., Schubert, G.
Thieme Verlag, Stuttgart 1961
- 36) KLEINSASSER, O.: Über die Beziehungen zwischen Lebensalter, Sitz und histologischem Reifegrad beim Kehlkopfkarzinom.
Z.Laryng.Rhinol. 40 (1961) 168-178
- 37) KLEINSASSER, O.: Kritische Betrachtung der Behandlungsergebnisse bei 410 Kehlkopfkarzinomen unter besonderer Berücksichtigung der Indikation zur Radical Neck Dissection.
Z.Laryng.Rhinol. 40 (1961) 652-674
- 38) KNAUER, L.: Die Abhängigkeit strahlentherapeutischer Erfolge von der zeitlichen Dosisverteilung.
Inauguraldissertation Universität München 1967.
- 39) KÜNKEL, H.A. in: Die Supervolttherapie.
Hrsg. Becher, J., Schubert, G.
Thieme Verlag, Stuttgart 1961, 1-44
- 40) LANGENDORFF, H.: Über das Wesen der Strahlenempfindlichkeit.
Strahlentherapie 78 (1949) 13-24
- 41) LEBORGNE, F.: Tomographic study of cancer of the larynx.
Am.J.Roentgenol. 43 (1940) 493-499

- 42) LEDERMAN, M.: Classification and Staging of cancer of the Larynx.
Brit.J.Radiol. 25 (1952) 462-471
- 43) LEDERMAN, M., DALLEY, V.M.:
The treatment of glottic Cancer. The importance of radiotherapy of the patient.
J.Laryng. 79 (1965) 767-770
- 44) LEICHER, H.: Bösartige Geschwülste des Kehlkopfes und des Hypopharynx.
In Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Bd. II, 2. Teil, 959-1146
Hrsg. J.Berendes, R.Link, F.Zöllner
- 45) LIEGNER, C.M., McCUAIG, D.:
Laryngeal cancer: Primary treatment with cobalt 60 in General Hospital.
Radiology 84 (1965) 718-725
- 46) LEUCUTIA, T., CORRIGAN, K.E.:
Coordination of physical and biological dosage in high voltage and super voltage roentgen therapy.
Am.J.Roentgenol. + Rad.Therapy 38 (1937) 762-768
- 47) MACCOMB, W.S.: Cancer of the larynx.
Cancer 19 (1966) 149-156
- 48) McGAVRAN, M.H., BAUER, W.C., OGURA, J.H.:
The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor.
Cancer 14 (1961) 55-56
- 49) DU MESNIL ROCHEMONT, R.:
Lehrbuch der Strahlenheilkunde.
Stuttgart 1959, Ferd.Enke Verlag
- 50) MINNIGERODE, B.: Einseitige Schilddrüsenfensterung mit Co⁶⁰-Einlage bei Kehlkopfkarzinom unter Überschreitung der bis her üblichen Indikationsstellung.
Z.Laryng.Rhinolog. 44 (1965) 334-339

- 51) MINNIGERODE, B.: Radiumbehandlung des Stimmbandkarzinoms.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966
- 52) NIELSON, J., STRANDBERG, O.:
Roentgen treatment in cancer of larynx.
Acta radiol. 23 (1942) 189-208 u. 255-264
- 53) OESER, H.: Strahlenbehandlung der Geschwülste.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1954
- 54) OESER, H.: Behandlungsergebnisse bei Larynx- und
Hypopharynxkarzinom.
Strahlentherapie 86 (1952) 401-410
- 55) PERNKOPF, E.: Topographische Anatomie, Bd. III, Der Hals.
Urban & Schwarzenberg, Wien-Innsbruck 1952,
325
- 56) PIETRANTONI, L., AGAZZI, C., FIOR, R.:
Le problème ganglionnaire dans le traite-
ment des cancers du larynx et de l'hypo-
pharynx.
Fortschr.Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 9 (1961)
275-323
- 57) QUICK, D.: Carcinoma of the Larynx.
Am.J.Roentgenol. 38 (1937) 821-852
- 58) RAUSCH, L.: Anwendung strahlenbiologischer Erkenntnis-
se in der Strahlentherapie aus der Sicht
des experimentell tätigen Strahlenbiologen.
In Deutscher Röntgenkongreß 1966, Teil B,
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-
Wien 1967
- 59) ROBBINS, R.: Indications of radiation therapy in la-
ryngeal cancer.
Am.J.Roentgenol. 83 (1960) 21-24
- 60) SCANLON: Radiotherapeutic Problems best-handled
with splitdose therapy.
Am.J.Roentgenol. 93 (1965) 639-650
- 61) SCHUMACHER, W.: Neue strahlenbiologische Erkenntnisse zur
Verbesserung der Strahlentherapie.
In Deutscher Röntgenkongreß 1966, Teil B,
122-129, Urban & Schwarzenberg, München-
Berlin-Wien 1967

- 62) SEAMAN, W.B., DU V.TAPLY, N.SANGER & C., JACOX, H.W.,
ATKINS, H.L.:
Combined highpressure oxygen and radiation
therapy.in the treatment of human cancer.
Am.J.Roentgenol.85 (1961) 816-821
- 63) SILVERSTONE, S.M. GOLDMAN, J.L., ROSIE, H.D.:
Combined therapy, irradiation and surgery,
for advanced cancer of the laryngo-pharynx.
Am.J.Roentgenol. 90 (1963) 1023-1031
- 64) SMITH, R.R., CAULK, R.M. RUSSEL, W.O.,CHEVALIER JACKSON,L.:
End results in 600 laryngeal cancers using
the American joint Committees proposes
method of stage classification and end
results reporting.
Surg.,Gynec.+ Obst. 113 (1961) 435-444
- 65) SWOBODA, W.: Allgemeine bayerische Sterbetafel 1960/1962.
Zeitschr.d.Bayer.Statistischen Landesamtes
96/II (1964) 125-152
- 66) TASKINEN, P.J., HOLSTI, L.R.:
Die konventionelle Röntgenbestrahlung des
Larynxkarzinoms.
Strahlentherapie 130 (1966) 175-188
- 67) THEISSING, G.: Zur konservativen Chirurgie des Kehlkopf-
krebses.
Deutsche Med.Wochenschrift 81 (1966)
2109-2113
- 68) TUDWAY, R.C., FREUNDLICH, H.F.:
The use of a cobalt 60 beam unit for the
treatment of carcinoma of the larynx.
Brit.J.Radiolog. 33 (1960) 98-104
- 69) WACHTLER, F.: Roentgen irradiation as the exclusive
method or supplemented* by operation in
laryngeal carcinoma.
Report on 334 cases. Strahlentherapie 109
(1959) 343-351
- 70) WANG, C.C., SCHULZ, M.D.:
Cancer of the larynx. Its management by
radiation therapy.
Radiology 80 (1963) 963-972

- 70a) WEITZEL, G.: In: Die Supervolttherapie.
Hrsg. Becher, J., Schubert, G.
Thieme Verlag Stuttgart 1961, 245-287
- 71) WOOD, C.A.P.: Techniques and early results of treatment
of carcinoma of the larynx and pharynx by
supervoltage radiation.
Brit.J.Radiol. 32 (1959) 661-668
- 72) WRIGHT, E.A., HAHN, G.M., STEELE, R.E.:
Towards the ideal use of the "Oxygen Effects"
in radiotherapy. The reciprocal oxygenated
anoxic method.
Am.J.Roentgenol. 96 (1966) 749-754
- 73) WYNDER, E.L., BROSS, J.J. DAY, E.:
Epidemiological approach to the etiology
of cancer of the larynx.
J.A.M.A. 160 (1956) 1384-1391
- 74) ZANGE, J.: Diagnostisches und Therapeutisches beim
Larynx- und Hypopharynx-Karzinom.
Z.Laryng.Rhinol. 41 (1962) 585-598
- 75) ZUPPINGER, A.: Die Strahlenbehandlung der Larynx- und
Pharynx-tumoren.
Strahlentherapie 78 (1949) 481-499

LEBENS LAUF

Am 4. Dezember 1943 wurde ich als Tochter des Rechtsanwalts Dr. jur. Hans Dabelstein und seiner Ehefrau Elfriede geb. Fuhlendorf, in Wentorf bei Hamburg geboren.

Meine Einschulung in die Volksschule erfolgte im Frühjahr 1950 in Hamburg und vom Frühjahr 1954 an besuchte ich das dortige Walddörfer Gymnasium. Von Juli 1960 bis Juli 1961 verbrachte ich ein Jahr als Austauschschülerin des American Field Service in den Vereinigten Staaten. Im Frühjahr 1963 bestand ich das Abitur in der neusprachlichen Abteilung des Walddörfer Gymnasiums.

Mit dem Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1963 an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg; zum Wintersemester wechselte ich an die Medizinische Fakultät der Universität Freiburg, wo ich dann im Frühjahr 1964 die naturwissenschaftliche und im Sommer 1965 die ärztliche Vorprüfung bestand. Mein klinisches Studium setzte ich im Wintersemester 1965/1966 in Hamburg und vom Sommersemester 1966 ab an der Medizinischen Fakultät der Universität München fort. Zum medizinischen Staatsexamen meldete ich mich nach dem 11. Fachsemester im Juli 1968.

